

Die neoplastischen Polypen des Dickdarmes

Alexander Krebs

1977

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor : Professor Dr. Georg Heberer

Die neoplastischen Polypen des Dickdarmes



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexander Krebs

aus
München

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter :	Prof. Dr. Georg Heberer
Mitberichterstatter :	Prof. Dr. Max Eder
Dekan :	Prof. Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung :	7. Juni 1977

Das Thema der vorliegenden Dissertation wurde mir von

Herrn Professor Dr. Georg Heberer gestellt.

Betreut hat die Arbeit Herr Dr. Klaus Hoffmann.

Für seine Mühe und sein Interesse an der Arbeit danke ich

Herrn Dr. Hoffmann herzlich.

Darüber hinaus hat Herr Professor Heberer schon zwischenzeitlich
einen Teil meiner Arbeit korrigiert. Für diese Liebenswürdigkeit
danke ich ihm ebenfalls herzlich.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555626_0069

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
<u>Kapitel I</u>	3
<u>Malignitätspotential der neoplastischen</u> <u>Dickdarmpolypen</u>	
Einführung	3
Bestimmung des Häufigkeitsdichteprofiles der benignen und maligne entarteten neoplastischen Dickdarmpolypen	10
Berechnung des Beitrages der neoplastischen Dickdarmpolypen zur Gesamtzahl der Dickdarmkarzinome und Bestimmung der Wahrscheinlichkeit ihrer malignen Entartung	21
Diskussion	39
<u>Kapitel II</u>	48
<u>Erblichkeit der neoplastischen Dickdarmpolypen</u>	
Vererbung der solitären neoplastischen Dickdarmpolypen	48
Vererbung der diffusen neoplastischen Polyposis coli	57

Kapitel III 60

Zwei ungewöhnliche Krankheitsbilder:

Ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom
und ein Turcot - Syndrom

Ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom 60

Ein Turcot - Syndrom 63

Zusammenfassung 69

Literaturverzeichnis 70

Einleitung

Das Dickdarmkarzinom ist der "cancer killer" Nummer eins des Menschen. Wie überall in der Medizin wäre eine Präventivbehandlung die eleganteste Art, diese Krankheit zu bekämpfen. Dazu muß man jedoch die Pathogenese des Dickdarmkarzinoms kennen.

Allgemein anerkannt ist, daß sich Dickdarmkarzinome aus zunächst gutartigen neoplastischen Polypen entwickeln können. Über die quantitative Rolle der neoplastischen Dickdarmpolypen bei der Entstehung von Dickdarmkarzinomen sind die Meinungen jedoch geteilt. Außer einigen ganz wenigen fundierten Ansätzen zur Lösung dieser Frage sind nur unbefriedigende weil unbegründete Spekulationen zu finden. Bis jetzt wurde keine Arbeit veröffentlicht, die das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen umfassend und methodisch exakt diskutiert hat. Das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen soll aus diesem Grunde der Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit sein.

Stellt sich heraus, daß die neoplastischen Dickdarmpolypen die wesentliche Quelle für die Dickdarmkarzinome sind, so wird die Chirurgie der Dickdarmpolypen zur Prophylaxe der Dickdarmkarzinome ! Die genaue Kenntnis des Malignitätspotentials der neoplastischen Dickdarmpolypen bietet folglich dem Chirurgen eine wichtige Orientierungshilfe, wenn er die Indikation zur Operation eines neoplastischen Dickdarmpolypen fällen muß.

Im Lichte des Malignitätspotentials der neoplastischen Dickdarmpolypen gewinnt auch die Frage nach der Erbllichkeit der Polypen eine besondere Bedeutung: Besteht eine erbliche Diathese für derartige Polypen, so impliziert dies gleichzeitig eine erbliche Diathese für das Dickdarmkarzinom! Die Präventivmedizin des Dickdarmkarzinoms muß folglich der Frage einer Vererbung neoplastischer Dickdarmpolypen nachgehen. Aus diesem Grunde wird im zweiten Kapitel dieser Arbeit nach einer erblichen Diathese für neoplastische Dickdarmpolypen gesucht. Selbstverständlich bezieht sich die Untersuchung auf die Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen. Die diffuse neoplastische Polyposis des Dickdarms ist bekanntlich genetisch fixiert. Die oben skizzierten Probleme des Malignitätspotentials und der Erbllichkeit neoplastischer Dickdarmpolypen wurden anhand der Krankengeschichten von 176 Patienten der Chirurgischen Klinik der Universität München aus den Jahren 1955 bis 1975 bearbeitet. Bei der Durchsicht der Krankengeschichten fielen zwei äußerst ungewöhnliche Krankheitsbilder auf: Ein Turcot - Syndrom und ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom. Aus diesem Grunde wurde der vorliegenden Arbeit noch ein drittes Kapitel angehängt, in dem diese beiden Syndrome diskutiert werden.

Kapitel I

Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen

In diesem Kapitel soll abgeschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die neoplastischen Polypen des Dickdarms maligne entarten und in welchem Umfange die maligne entarteten Polypen die Gesamthäufigkeit des Dickdarmkarzinoms mitbeeinflussen. Die Frage nach dem Beitrag der neoplastischen Dickdarmpolypen zur Zahl der Dickdarmkarzinome wurde trotz der außerordentlich umfangreichen Literatur über die Dickdarmpolypen nur in sehr wenigen Veröffentlichungen behandelt. Dies liegt darin begründet, daß die Frage schwer zu beantworten ist und jeder Versuch notwendigerweise mit Unsicherheiten und Ungenauigkeiten behaftet ist. Dennoch trifft diese Frage am genauesten den Kern des Malignitätsproblems der Dickdarmpolypen: Denn nur ihre Beantwortung ermöglicht es, in vollem Umfange die Gefahr abzuschätzen, die der Gesundheit und Lebenserwartung der Bevölkerung von seiten

der Erkrankung an neoplastischen Dickdarmpolypen wirklich droht. Diese Überlegungen werden um so wichtiger, als sich das Altersverteilungsprofil der Bevölkerung zu höheren Lebensaltern hin verschiebt und insbesondere ein großer Teil der älteren Menschen neoplastische Dickdarmpolypen aufweist.

Der Begriff der " malignen Entartung " wird in der vorliegenden Arbeit in Anlehnung an BUSSEY et al. (3) in folgender Weise verwendet: Ein neoplastischer Polyp ist maligne entartet, wenn das neoplastische Drüsenepithel die Muscularis mucosae durchbrochen hat und somit zur invasiven Epithelwucherung führt. Der maligne entartete Polyp wird also unbehandelt zum Dickdarmkarzinom und zum Tod des Patienten führen.

In einer Reihe von Veröffentlichungen wird die Häufigkeit des Auftretens maligne entarteter Polypen in Relation zur Zahl der benignen neoplastischen Polypen gesetzt; davon ausgehend wird dann der falsche Schluß gezogen, daß die Häufigkeit des Auftretens der maligne entarteten Polypen gleich der Häufigkeit der malignen Entartung der neoplastischen Polypen ist. Wenn also beispielsweise bei einer Reihenuntersuchung 10 % aller Polypen als maligne entartet gefunden werden, wird der Schluß gezogen, daß 10 % aller Polypen maligne entarten. Mit der Kenntnis der Frequenz des Auftretens der maligne entarteten Polypen ist jedoch noch keinerlei Maß dafür gewonnen, wieviel primär benigne neoplastische Polypen maligne entarten bzw. wieviel Dickdarmkarzinome in Wirklichkeit aus Polypen entstehen. Die Zahl der aus Polypen entstandenen Karzinome, deren Herkunft aus primär gutartigem neoplastischem Drüsengewebe nicht mehr erkennbar ist, weil das gutartige Gewebe destruiert und überwuchert wurde, ist keinesfalls aus dem Häufigkeitsverhältnis von maligne entarteten zu nichtmalignen Polypen zu schließen. Ein Gedankenbeispiel soll diese Tatsache belegen:

Es werde der Einfachheit halber angenommen, daß jeder neoplastische Polyp nach einiger Zeit maligne entartet und zu einem Dickdarmkarzinom wird. Die durchschnittliche Zeitdauer der nichtmalignen Phase sei 20 Jahre, die durchschnittliche Dauer des Stadiums des maligne entarteten Polypen betrage 2 Jahre. Anschließend daran beginne die Bildung des destruierend wachsenden Karzinoms, das bis zur Diagnose bzw. Behandlung eine mittlere Existenzdauer von $\frac{1}{2}$ Jahr haben möge. Es gilt dann, daß die Häufigkeit der drei verschiedenen pathogenetischen Stadien nichtmaligner Polyp, maligne entarteter Polyp und Karzinom direkt proportional ist zu der mittleren Existenzdauer der jeweiligen Phase. Mithin findet man den nichtmalignen Polypen zehnmal häufiger als den maligne entarteten Polypen, obwohl aus jedem nichtmalignen Polypen voraussetzungsgemäß ein maligne entarteter Polyp entsteht ! Die Behauptung, daß jeder elfte Polyp entartet, weil nur einer von elf Polypen als entartet entdeckt wird, ist also falsch.

Um auf die Entartungswahrscheinlichkeit der neoplastischen Dickdarmpolypen schließen und den Beitrag abschätzen zu können, den sie für die Entstehung der Dickdarmkarzinome liefern, muß man folglich die mittlere Existenzdauer der benignen Polypen, der maligne entarteten Polypen und der daraus entstehenden Dickdarmkarzinome kennen.

Bevor auf der Basis dieser Überlegungen das Malignitätspotential der neoplastischen Polypen untersucht wird, soll zunächst ein kurzer Überblick darüber gegeben werden, wie bisher andere Autoren dieses Problem angegangen haben.

Aus der vorangehenden Diskussion ersieht man, daß eine " Momentaufnahme " des Verteilungsmusters von benignen und maligne entarteten neoplastischen Dickdarmpolypen nicht ohne weiteres Aufschluss geben kann über den Beitrag der Polypen zum Dickdarmkarzinom. Geeignet dafür wäre andererseits eine Langzeitbeobachtung von Polypenträgern.

Leider mangelt es an eingehenden und stichhaltigen Langzeitstudien. Einen Versuch hat KNOERNSCHILD (16) unternommen. Er verfolgte in seiner Studie histologisch und photographisch den " Lebenslauf " von markierten Polypen bis zu einer Größe von 15 mm¹⁾. Wenn die Polypen eine derartige Größe erreicht hatten, wurden sie operativ entfernt. Die Studie erstreckte sich über einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren.

Die Ergebnisse waren: Von etwa 200 untersuchten Polypen zeigten 4 % eine merkliche Größenzunahme. 70 % zeigten kein Wachstum und 8 % hatten sich merklich verkleinert. 18 % der Polypen verschwanden völlig, vermutlich durch Stieltorsion und Autoamputation. Eine maligne Entartung erfolgte bei zwei Polypen. KNOERNSCHILD folgert daraus, "daß die maligne Degeneration eines primär benignen Polypen zum invasiven Karzinom selten erfolgt, daß aber damit gerechnet werden muß."

Die Arbeit KNOERNSCHILDS hat mit zwei Problemen zu kämpfen: Zum einen ist die Dauer der Studie relativ kurz; zum anderen wurden die Polypen grundsätzlich bei einer Größe von 15 mm entfernt. Aber erst oberhalb dieser Größe beginnen neoplastische Polypen ein bedeutendes malignes Potential zu entwickeln (13,22). Es ist überhaupt zweifelhaft, ob sich mittels Langzeituntersuchungen das Malignitätspotential der neoplastischen Polypen je korrekt bestimmen wird lassen, da es kein Arzt bei einem operablen Patienten

1) KNOERNSCHILD macht keine genauen Angaben, wie er die Größe der Polypen definiert. Er spricht nur vom " Durchmesser " der Polypen. Bezüglich der Größendefinition der Polypen in der vorliegenden Arbeit siehe Seite 10.

verantworten kann, Polypen weit über 1 cm Größe anwachsen zu lassen, ohne einzugreifen. Auch punktuelle histologische Proben mit benignem adenomatösem Gewebe können keineswegs mit Sicherheit eine fokale maligne Entartung ausschließen(1). CASTLEMAN und KRICKSTEIN glauben ebenfalls in ihrer Veröffentlichung (4), daß eine "in-vivo - Studie" aus den obengenannten Gründen in Zukunft nicht zu verwirklichen ist.

Die Polyp - Karzinom - Sequenz wird von MORSON und BUSSEY (22) auf der Basis makroskopischer und insbesondere mikroskopischer Untersuchungen angenommen: Sorgfältige Inspektion der Oberflächenkonfiguration von Karzinomen des Rektum und Colon zeigt häufig offensichtlich benigne tumoröse Schleimhautveränderungen in Kontinuität mit typischem invasiv wachsendem Karzinomgewebe.

REIFFERSCHIED geht noch einen Schritt weiter und glaubt aus der Struktur der Karzinome auf ihre Herkunft schließen zu können(27). Selbstverständlich stellen derartige Folgerungen eine große klinische Erfahrung und Beobachtungsgabe voraus. REIFFERSCHIED schließt bei rund 35 % aller Karzinome aus ihrer Gestalt, daß sie aus neoplastischen Polypen entstanden sind. Dies ist sicherlich nur eine Abschätzung nach unten, denn ein Teil der von Polypen herrührenden Karzinome kann so stark destruiert sein, daß seine polypöse Herkunft nicht mehr zu erkennen ist.

Geht man von der makroskopischen zur mikroskopischen Untersuchung über, dann zeigt sich, daß in Dickdarmtumoren mit der Diagnose "Dickdarmkarzinom" oft noch kleine Reste von benignem neoplastischem Gewebe als Inseln in dem entdifferenzierten Karzinomgewebe stehen. So wurden von MORSON und BUSSEY bei 2305 Dickdarmkarzinomen immerhin in 10 % der Fälle noch Inseln mit benignem neoplastischem Epithel gefunden.

Von vielen Autoren (7,8,2) wird dem villösen neoplastischen Polypen eine größere Entartungsneigung als dem adenomatösen neoplastischen Polypen zugeschrieben. BUSSEY et al. (3) hinwiederum

sind der Ansicht, daß histologisch zwischen einzelnen adenomatösen bzw. zwischen einzelnen villösen Polypen wesentlich unterschiedlichere degenerative Tendenzen zu finden sind als generell zwischen adenomatösen und villösen Polypen. Daß der klinisch tätige Arzt häufig den Eindruck einer stärkeren malignen Entartungstendenz bei villösen Polypen gewinnt, liegt nach MORSON und BUSSEY wahrscheinlich daran, daß villöse Polypen im Durchschnitt größer als adenomatöse Polypen sind, wenn sie diagnostiziert werden. Die Größe des Polypen ist andererseits der wesentliche Faktor für seine maligne Degenerationstendenz. Warum villöse Polypen später als adenomatöse diagnostiziert werden, oder mit anderen Worten, warum sie den Patienten später zum Arzt führen als adenomatöse Polypen, ist Gegenstand der Spekulation. Vermutlich machen sich die in aller Regel gestielten adenomatösen Polypen verhältnismäßig schnell durch obstruktive Darmbeschwerden bemerkbar, während die in der Mehrzahl breitbasig aufsitzenden oder rasenartig wachsenden villösen Polypen nie zu einem Ileus führen (21).

Zum Schluß dieser einführenden Bemerkungen sei noch die interessante Studie von GILBERTSEN et al. angeführt, die die Ansicht von MORSON und BUSSEY stützt und einen stichhaltigen Beweis liefert, daß die neoplastischen Polypen des Dickdarmes die wesentliche Quelle für das Dickdarmkarzinom darstellen.

GILBERTSEN et al. (12) untersuchten 12000 asymptomatische Patienten rektosigmoidoskopisch über einen Zeitraum von 16 Jahren. Am Beginn seiner Untersuchungsreihe wurden 19 Karzinome im Rektosigmoid gefunden. 7 % der Patienten hatten adenomatöse und villöse Polypen im Rektosigmoid, die entfernt wurden. In dem Zeitraum von 16 Jahren wäre statistisch zu erwarten gewesen, daß etwa 28 bis 32 Karzinome in dem untersuchten Personenkreis hätten auftauchen müssen. Jedoch wurden nur 9 Karzinome gefunden! Damit wurde einerseits der

Nachweis erbracht, daß die prophylaktische Entfernung der benignen neoplastischen Polypen ohne Zweifel der Mühe und des medizinischen Aufwandes wert ist; andererseits wurde gleichzeitig der Beweis mitgeliefert, daß die neoplastischen Polypen des Dickdarmes die Hauptquelle der Dickdarmkarzinome sind!

Bestimmung des Häufigkeitsdichteprofiles der benignen und maligne entarteten neoplastischen Dickdarmpolypen.

Um das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen mit Hilfe der mathematischen Analyse diskutieren zu können, muß man zunächst die Häufigkeitsdichteverteilung der benignen und der maligne entarteten Dickdarmpolypen ermitteln. Das soll im folgenden geschehen.

Aus dem untersuchten eigenen Patientenkreis konnten 163 neoplastische Polypen mit Größenangaben und histologischen Befunden ermittelt werden. 13 davon waren maligne entartet. Die Polypen wurden auf Grund ihrer klinischen Manifestation diagnostiziert. Die Größenangaben der Polypen erstrecken sich von 0,3 cm bis zu etwa 6 cm. Die Polypen werden in die drei Größenklassen 0,3 cm bis 2 cm, 2 cm bis 4 cm, und 4 cm bis 6 cm eingeteilt.

(Bei gestielten Polypen enthält der klinische bzw. pathologische Befund den mittleren Durchmesser der Polypen, bei breitbasig aufsitzenden Polypen enthält der Befund die mittlere Ausdehnung der Polypen in der Basis. Diese Werte wurden den Größenangaben zugrundegelegt. Um sämtliche Polypen unabhängig von ihrer Gestalt auf ganz korrekte Weise zueinander in Relation zu setzen, wäre die Bestimmung ihrer Masse bzw. ihres Gewichts notwendig. Leider werden derartige Messungen weder in der Klinik noch in der

Pathologie bis jetzt gemacht. Aus diesem Grunde muß die vorliegende Arbeit die Diskrepanz der Größenangaben bei verschieden geformten Polypen in Kauf nehmen. Auf Grund der relativ großen Zahl von 163 Polypenmeßwerten und auf Grund der bewußt grob gewählten Einteilung in die drei oben beschriebenen Größenklassen mitteln sich aber die bei den einzelnen Polypen zu groß oder zu klein angesetzten Werte weitgehend aus.)

Die Tabelle auf Seite 13 gibt die Zahl der benignen Polypen und der maligne entarteten Polypen in den drei Größenklassen an. Außerdem ist in dieser Tabelle der prozentuale Anteil der maligne entarteten Polypen an der Gesamtzahl der Polypen in Abhängigkeit von den drei Größenklassen angegeben.

Es seien $\Delta H_b / 0,3-2$, $\Delta H_b / 2-4$ und $\Delta H_b / 4-6$ die Häufigkeiten der in den jeweiligen Größenintervallen $\Delta r(0,3-2)$, $\Delta r(2-4)$ und $\Delta r(4-6)$ vorhandenen benignen Polypen. Entsprechend seien $\Delta H_m / 0,3-2$, $\Delta H_m / 2-4$ und $\Delta H_m / 4-6$ die Häufigkeiten der in den jeweiligen Größenintervallen $\Delta r(0,3-2)$, $\Delta r(2-4)$ und $\Delta r(4-6)$ vorhandenen maligne entarteten Polypen. Dann ist der Quotient $\Delta H / \Delta r$ die mittlere Häufigkeitsdichte der Polypen in den Intervallen. Er kann näherungsweise gleichgesetzt werden den Differentialquotienten $dH/dr|_{r=1,5;3;5}$ d.h. der Häufigkeitsdichte der Polypen an den Stellen $r=1,5; 3; 5$. Daraus lassen sich die Kurven der Häufigkeitsdichte dH_b/dr bzw. dH_m/dr der benignen Polypen bzw. der maligne entarteten Polypen in Abhängigkeit von ihrer Größe konstruieren:

$$\left. \frac{dH_b}{dr} \right|_{r=1,15} \approx \frac{\Delta H_b}{\Delta r(0,3-2)} = \frac{67}{1,7} = 39 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

$$\left. \frac{dH_b}{dr} \right|_{r=3} \approx \frac{\Delta H_b}{\Delta r(2-4)} = \frac{68}{2} = 34 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

$$\left. \frac{dH_b}{dr} \right|_{r=5} \approx \frac{\Delta H_b}{\Delta r(4-6)} = \frac{15}{2} = 7,5 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

$$\left. \frac{dH_m}{dr} \right|_{r=1,15} \approx \frac{\Delta H_m}{\Delta r(0,3-2)} = \frac{1}{1,7} = 0,6 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

$$\left. \frac{dH_m}{dr} \right|_{r=3} \approx \frac{\Delta H_m}{\Delta r(2-4)} = \frac{1}{2} = 0,5 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

$$\left. \frac{dH_m}{dr} \right|_{r=5} \approx \frac{\Delta H_m}{\Delta r(4-6)} = \frac{11}{2} = 5,5 \left[\frac{1}{cm} \right]$$

Die aus den obigen Werten gewonnenen Kurven der Häufigkeitsdichten sind in Abb. 1a,b und in Abb. 2a,b gezeichnet.

Tab. 1 : Anzahl der benignen und der maligne entarteten Polypen in

den drei Größenintervallen 0,3 - 2,0 , 2,0 - 4,0 und 4,0 - 6,0 cm sowie prozentualer Anteil der maligne entarteten Polypen an der Gesamtzahl der Polypen in diesen Größenintervallen.

Größenintervall	0,3 cm - 2 cm	2 cm - 4 cm	4 cm - 6 cm	größer als 6 cm
benigne Polypen	67	68	15	0
Summe:	150			
maligne entartete Polypen	1	1	11	0
Summe:	13			
Polypen insgesamt	68	69	26	0
Summe:	163			
Anteil der maligne entarteten Polypen an der Gesamtzahl der Polypen in %	1,5	1,5	42	%

Aus den Abbildungen 1a und 2a kann man ersehen, daß bis zu einer Größe von etwa 4 cm die Häufigkeitsdichte der benignen Polypen relativ schwach linear abnimmt. Bis zu dieser Größe wachsen die Polypen an, ohne wesentlich zu entarten. Die geringe Abnahme der Häufigkeitsdichte in diesem Intervall kann man entsprechend der auf Seite 6 beschriebenen Arbeit von KNOERN-SCHILD einer Regression bzw. Autoamputation einiger Polypen zuschreiben. Ab der Größe von 4 cm jedoch erfolgt ein steiler Abfall der Häufigkeitsdichte der benignen Polypen: Es setzt die maligne Entartung der Polypen ein. Man erkennt dies an dem gleichzeitigen sprunghaften Anstieg der Häufigkeitsdichte der maligne entarteten Polypen. Die maligne entarteten Polypen weisen bis zu einer Größe von etwa 4 cm nur eine verschwindende Häufigkeitsdichte auf, im Intervall zwischen 4 cm und 6 cm jedoch nehmen sie überhand. Entsprechend der Tatsache, daß ab der Größe von 6 cm praktisch weder benigne noch maligne entartete Polypen mehr diagnostiziert werden, muß die Häufigkeitsdichte der Polypen bis zu diesem Punkt auf Null absinken. Um die Diskussion des Malignitätspotentials der Dickdarmpolypen nicht übermäßig zu komplizieren, sollen nun die Häufigkeitsdichtekurven dH_b/dr und dH_m/dr durch Rechteckfunktionen angenähert werden. (Die Konturen dieser ausmittelnden Rechteckfunktionen sind in den Abbildungen 1a und 2a dünn gestrichelt eingetragen. In den Abbildungen 1b und 2b sind sie getrennt herausgezeichnet.) Als Abszissenstrecke der Näherungsrechteckfunktion für dH_m/dr wurde die Halbwertsbreite der "Glockenkurve" dH_m/dr gewählt. Der Anfangspunkt der Abszissenstrecke der Näherungsrechteckfunktion für dH_b/dr ist definitionsgemäß $r = 0,3$ cm. Der Endpunkt der Abszissenstrecke der Näherungsrechteckfunktion für dH_b/dr wurde bei der Halbwertshöhe der Funktion dH_b/dr fixiert. Die Flächen

der Näherungsrechteckfunktionen für dH_b/dr und dH_m/dr wurden so gewählt, daß sie den Flächen entsprechen, die die Funktionen dH_b/dr und dH_m/dr mit der Abszisse einschließen. Die Flächen, die die Funktionen dH_b/dr und dH_m/dr mit der Abszisse einschließen, repräsentieren die Gesamtzahl der benignen bzw. der maligne entarteten Polypen. Somit ist gewährleistet, daß auch die Rechteckfunktionen durch ihre zugehörigen Flächen die Gesamtzahl der benignen bzw. maligne entarteten Polypen richtig wiedergeben.

Aus der Abb. 3 kann man nun entnehmen, daß etwa bei der Größenschwelle $r = 4,5$ cm der Übergang der benignen Polypen in die maligne Entartung erfolgt. Die Größe $r = 5,5$ cm stellt andererseits die " Karzinomschwelle " in der Polypenentwicklung dar. Ab etwa dieser Größe hat sich aus dem maligne entarteten Polypen in der Regel ein solides Karzinom entwickelt, sodaß in der Diagnose der " maligne entartete Polyp " verschwindet und an dessen Stelle das " Dickdarmkarzinom " tritt. Je nach dem Zeitpunkt der Diagnose des aus einem Polypen hervorgegangenen Karzinoms finden sich noch mehr oder weniger Teile neoplastischen Polypengewebes in Kontinuität mit dem destruierend wachsenden karzinomatösen Gewebe; der histologische Befund erinnert dann unter Umständen in Form der Bezeichnung " polypoides Karzinom " noch an die Herkunft des Karzinoms. Auf jeden Fall zeigt die Tatsache, daß ab einer Größe von etwa $r = 5,5$ cm praktisch keine maligne entarteten Polypen sondern nurmehr Dickdarmkarzinome diagnostiziert werden, daß man hier einen plausiblen Einschnitt im karzinomatösen Entwicklungsgang der Polypen legen kann.

Der Werdegang der neoplastischen Polypen des Dickdarms läßt sich anhand der Abb. 3 näherungsweise so zusammenfassen: Bis zur Größe $r = 4,5$ cm wachsen die benignen Polypen stetig an, dann gehen sie über in eine Phase der malignen Degeneration, die ihrerseits ab $r = 5,5$ cm in die Phase des destruierend wachsenden Karzinoms umschlägt.

Die mittlere Wachstumsdauer bzw. Existenzdauer der benignen Polypen, ausgehend von der Größe $r = 0,3$ cm, beträgt $\bar{t}_b$, die der maligne entarteten Polypen $\bar{t}_m$. Diese Zeitspannen sind in Form von Zeitbalken unter der Abszisse der Abb. 3 aufgetragen.

Auf der Grundlage der obigen Ergebnisse kann jetzt das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen quantitativ diskutiert werden.

Abb. 1a

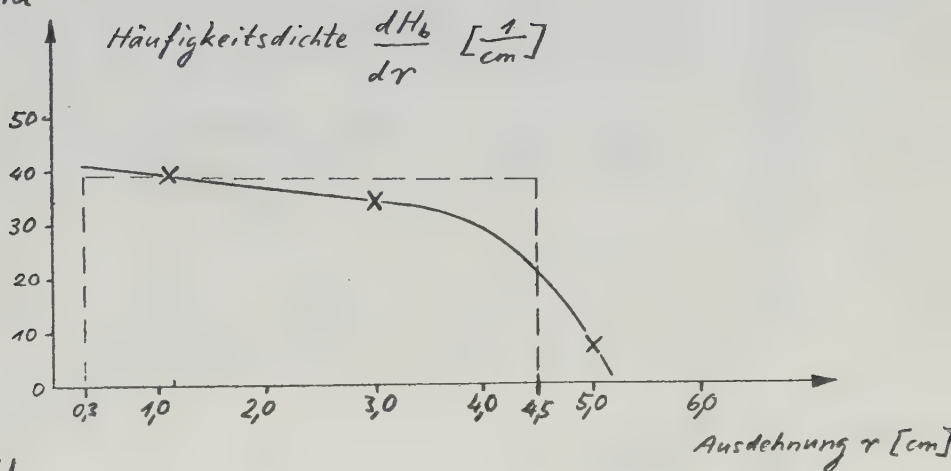


Abb. 1b

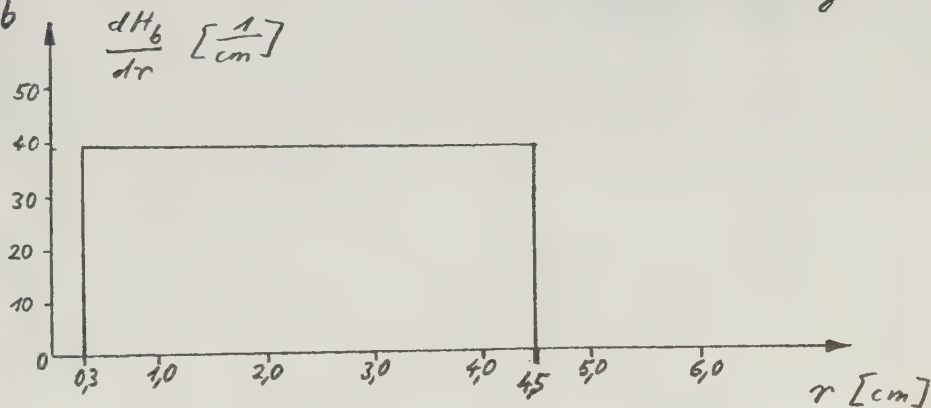


Abb. 1a Häufigkeitsdichte dH_b/dr der benignen neoplastischen Polypen in Abhängigkeit von der Ausdehnung r der Polypen. Gestrichelt ist die Näherungsrechtecksfunktion für dH_b/dr konstruiert.

Abb. 1b Näherungsrechtecksfunktion für dH_b/dr .

Abb. 2a

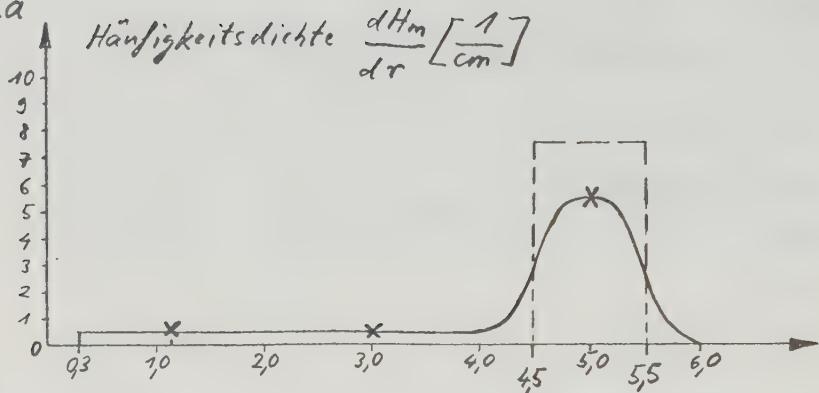


Abb. 2b

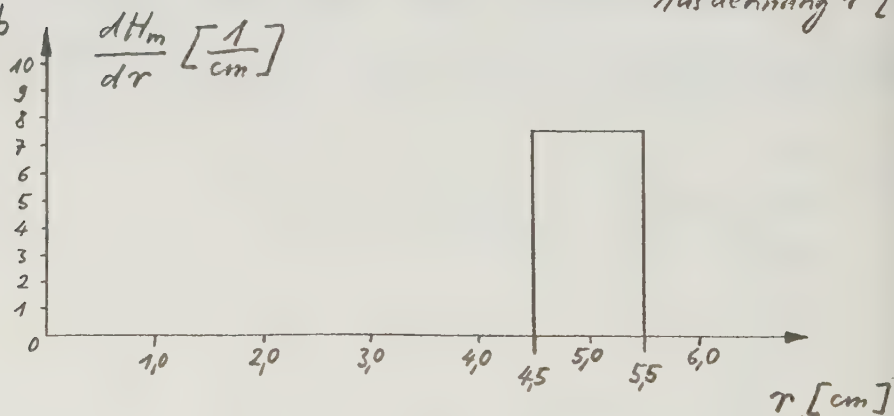


Abb. 2a Häufigkeitsdichte dH_m/dr der maligne entarteten neoplastischen Polypen in Abhängigkeit von der Ausdehnung r der Polypen. Gestrichelt ist die Näherungsrechtecksfunktion für dH_m/dr konstruiert.

Abb. 2b Näherungsrechtecksfunktion für dH_m/dr .

b. 3

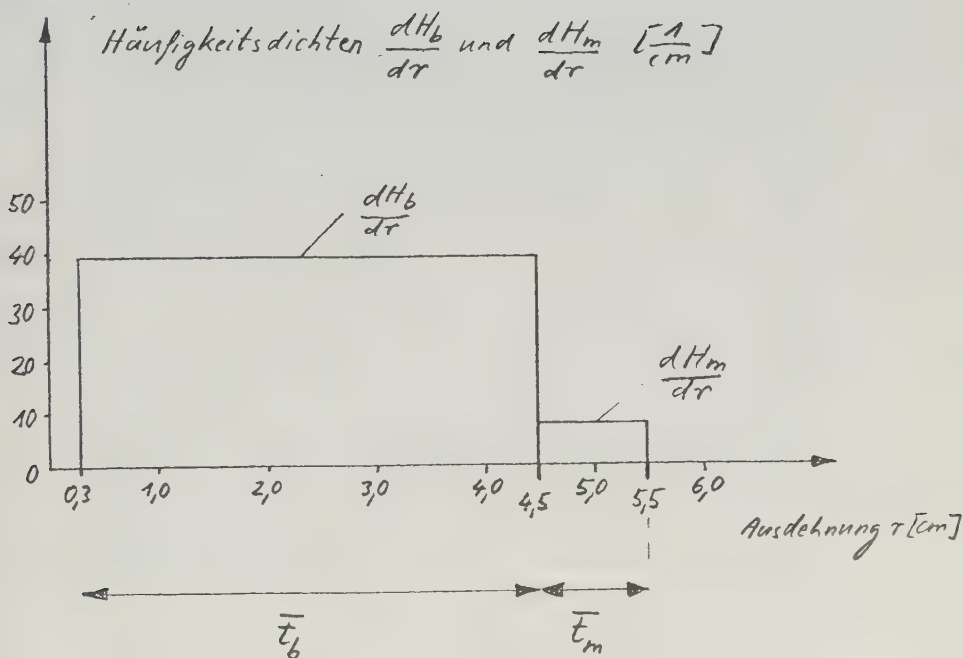


Abb. 3 Sequenz der Häufigkeitsdichten dH_b/dr und dH_m/dr der benignen und der maligne entarteten Polypen, dargestellt in Näherungsrechtecksfunktionen. Die Zeitbalken $\bar{t}_b$ und $\bar{t}_m$ entsprechen den mittleren Wachstumsdauern der benignen und der maligne entarteten Polypen.

Abb. 4

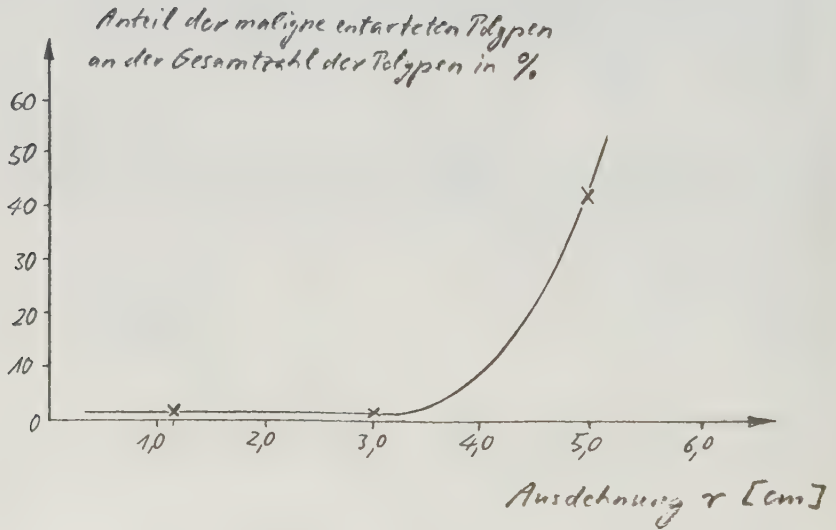


Abb. 4 Prozentualer Anteil der maligne entarteten Polypen an der Gesamtzahl der Polypen in Abhängigkeit von der Ausdehnung r der Polypen.

Berechnung des Beitrages der neoplastischen Dickdarmpolypen zur Gesamtzahl der Dickdarmkarzinome und Bestimmung der Wahrscheinlichkeit ihrer malignen Entartung.

Die nachstehenden Berechnungen basieren auf einer Sammelstatistik von REIFFERSCHIED (28), insbesondere auf den darin enthaltenen Tabellen 2 und 5. In diesen Tabellen werden die Ergebnisse von Routine-Rektosigmoidoskopien an rund 100 000 Patienten mitgeteilt, die keine vorher bekannte Erkrankung des Dickdarmes hatten. Die Durchschnittswerte dieser von einer großen Zahl von Autoren durchgeführten Untersuchungen weisen folgendes Verteilungsmuster auf: Rund 6,5 % der Patienten hatten benigne neoplastische Polypen, 0,5 % hatten maligne entartete neoplastische Polypen und bei 0,2 % der Patienten wurden Karzinome entdeckt.

Erfahrungsgemäß werden tumoröse Veränderungen der Darmschleimhaut rektosigmoidoskopisch etwa ab einer Ausdehnung von 3 mm erkannt. (Die kleinsten rektosigmoidoskopisch diagnostizierten Dickdarmpolypen im Krankengut der vorliegenden Arbeit hatten eine Größe von 3 mm.) Folglich ist die oben angegebene Häufigkeit der benignen Polypen etwa gleich der Häufigkeit aller benignen Polypen oberhalb

der Größe von 3 mm. Die Häufigkeit der oben angegebenen Karzinome ist ebenfalls die Häufigkeit der Karzinome, die größer als 3 mm sind. Anders verhält es sich mit den maligne entarteten Polypen: Ihre oben angegebene Häufigkeit ist gleich ihrer Gesamthäufigkeit, da sich maligne entartete Polypen praktisch nur aus benignen Polypen entwickeln, die weit über 3 mm groß sind, so daß also maligne entartete Polypen unter 3 mm Größe nicht existieren. Dieselben Überlegungen gelten für diejenigen Karzinome, die aus maligne entarteten Polypen entstehen: da die maligne entarteten Polypen als Vorstufe dieser Karzinome wesentlich größer als 3 mm sind, sind es auch die daraus entstehenden Karzinome. Mithin ist die rektosigmoidoskopisch diagnostizierte Häufigkeit dieser Karzinome gleich deren Gesamthäufigkeit.

Eine wichtige Anmerkung sei noch zu der oben angegebenen Häufigkeit der Karzinome von 0,2 % gemacht: Da diese Karzinomhäufigkeit bei einer Routineuntersuchung an Menschen ohne vorher bekannter Erkrankung des Rektosigmoids gefunden wurde, stellt sie die " Dunkelziffer " der normalerweise noch nicht diagnostizierten Karzinome dar, die die Patienten noch nicht veranlaßt haben, selbst den Arzt aufzusuchen. Dementsprechend ist die mittlere Existenzdauer dieser Karzinome der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Entstehung der Karzinome und der vom Patienten selbst veranlaßten Diagnose der Tumoren.

Die Aufgabe der folgenden Berechnung besteht nun darin, aus den oben angegebenen Häufigkeitswerten von benignen Polypen und maligne entarteten Polypen unter Verwendung der Parameter der mittleren Existenzdauer der benignen Polypen, der maligne entarteten Polypen und der nicht diagnostizierten Karzinome auf die Häufigkeit derjenigen Karzinome zu schließen, die aus maligne entarteten Polypen entstehen und noch nicht erkannt sind. Es soll also mit anderen Worten auf die Häufigkeit der nicht diagnostizierten Karzinome geschlossen

werden, die aus der Sequenz benigner Polyp - maligne entarteter Polyp - Karzinom herkommen. Ein Vergleich dieses errechneten Wertes mit der oben angegebenen, durch Routine-Rektosigmoidoskopien ermittelten Häufigkeit der normalerweise nicht diagnostizierten Karzinome ermöglicht es dann, den Beitrag zu beurteilen, den die neoplastischen Polypen zur Karzinombildung liefern.

In die nachstehend abgeleiteten Formeln geht andererseits der Faktor der Entartungswahrscheinlichkeit der benignen neoplastischen Polypen mit ein. Er kann unter Verwendung der oben erwähnten Parameter der mittleren Existenzdauern ebenfalls errechnet werden. Damit ist das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarm-polypen vollständig charakterisiert.

Für die Häufigkeit des Auftretens von Neoplasien, die verschiedene Entwicklungsphasen durchmachen und demnach in verschiedenen aufeinander folgenden Existenzformen auftreten, gilt das Kontinuitätsgesetz:

Der Quotient aus der Häufigkeit und der mittleren Existenzdauer der Neoplasien der einzelnen Phasen ist für alle durchlaufenen Phasen gleich.

Auf die Verhältnisse der Polypenerkrankung und ihrer malignen bzw. karzinomatösen Entartung übertragen bedeutet dies:

Der Quotient aus der Häufigkeit und mittleren Existenzdauer derjenigen benignen Polypen, die einmal maligne entarten, der Quotient aus der Häufigkeit und mittleren Existenzdauer der maligne entarteten Polypen, und der Quotient aus der Häufigkeit und mittleren Existenzdauer der nicht diagnostizierten Karzinome, die von maligne entarteten Polypen abstammen, hat jeweils denselben Wert.

Unter Berücksichtigung der Hinweise auf Seite 21 unten und auf Seite 22 läßt sich exakt folgender Ansatz machen:

Häufigkeit derjenigen benignen Polypen, die über 3 mm groß sind und die sich irgendwann einmal in maligne entartete Polypen umwandeln

mittlere Existenzdauer (Wachstumsdauer) derjenigen benignen Polypen, die sich irgendwann einmal in maligne entartete Polypen umwandeln, gerechnet ab der Größe von 3 mm bis zu ihrem Übergang in maligne entartete Polypen

Gesamthäufigkeit der maligne entarteten Polypen

mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen, gerechnet von ihrer Entstehung aus benignen Polypen bis zu ihrem Übergang in die Karzinome

Gesamthäufigkeit der von maligne entarteten Polypen ausgehenden Karzinome, die die Patienten noch nicht veranlaßt haben, den Arzt zu konsultieren (= Gesamthäufigkeit der von malignen Polypen ausgehenden nicht diagnostizierten Karzinome)

Mittlere Existenzdauer der von maligne entarteten Polypen ausgehenden Karzinome, gerechnet von ihrer Entstehung aus maligne entarteten Polypen bis zu ihrer Diagnose

Es sei entsprechend der vorhergehenden Gleichung:

H_b^k = Häufigkeit derjenigen benignen Polypen, die über 3 mm groß sind und die sich irgendwann einmal in maligne entartete Polypen umwandeln

$\bar{t}_b$ = mittlere Existenzdauer derjenigen benignen Polypen, die sich irgendwann einmal in maligne entartete Polypen umwandeln, gerechnet ab der Größe von 3 mm bis zu ihrem Übergang in maligne entartete Polypen

H_m = Gesamthäufigkeit der maligne entarteten Polypen

$\bar{t}_m$ = mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen, gerechnet von ihrer Entstehung aus benignen Polypen bis zu ihrem Übergang in die Karzinome

H_k = Gesamthäufigkeit der von malignen Polypen ausgehenden nicht diagnostizierten Karzinome

$\bar{t}_k$ = mittlere Existenzdauer der von maligne entarteten Polypen ausgehenden Karzinome, gerechnet von ihrer Entstehung aus maligne entarteten Polypen bis zu ihrer Diagnose

Weiterhin gilt, daß die Häufigkeit H_b^k gleich ist der Häufigkeit aller bei der Routineuntersuchung des Rektosigmoids gefundenen benignen Polypen über 3 mm Größe multipliziert mit der malignen Entartungswahrscheinlichkeit der benignen Polypen.

Es sei:

H_b^g = Häufigkeit aller benignen Polypen über 3 mm Größe

ω = mittlere maligne Entartungswahrscheinlichkeit aller benignen Polypen über 3 mm Größe

Dann gilt: $H_b^k = H_b^g \cdot \omega$ (1)

Das Kontinuitätsgesetz von Seite 24 gilt mit den entsprechenden Symbolen in der Form:

$$\frac{H_b^k}{\bar{t}_b} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} = \frac{H_k}{\bar{t}_k} \quad (2)$$

Formel (2) läßt sich aufspalten in zwei voneinander unabhängige Gleichungen:

$$\frac{H_b^k}{\bar{t}_b} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} \quad (3); \quad \frac{H_k}{\bar{t}_k} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} \quad (4);$$

Mit (1) ergibt sich (3) zu:

$$\frac{H_b^g \cdot \omega}{\bar{t}_b} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} \quad (5)$$

Diejenigen Größen, die das Malignitätspotential der neoplastischen Polypen charakterisieren, sind die maligne Entartungswahrscheinlichkeit ω und die Häufigkeit H_k der aus den neoplastischen Polypen entstandenen nicht diagnostizierten Karzinome. Diese beiden Größen ω und H_k lassen sich aus den beiden Gleichungen (4) und (5) bestimmen, falls die übrigen darin enthaltenen Größen $\bar{t}_b$, $\bar{t}_m$, $\bar{t}_k$, H_m , H_b^g bekannt sind.

Die Größen H_m und H_b^g sind schon durch die Angaben auf Seite 21 festgelegt worden:

$$H_m = 9,5 \% \quad (6)$$

$$H_b^g = 6,5 \% \quad (7)$$

$\bar{t}_x$ wird entsprechend der Untersuchung von HOFFMANN u. ÜBERFUHR (14) zu 5 Monaten gesetzt. Dieser Wert ist die mittlere Anamnese-dauer von Patienten mit Dickdarmkarzinomen. Diese Zeitspanne bietet einer kritischen Betrachtung Angriffspunkte, da sie keine symptomfreie Latenzzeit des Karzinoms einschließt. Die zur Diskussion stehenden Karzinome gehen jedoch nicht "de novo" von kleinsten karzinomatös entarteten Schleimhautinseln aus, sondern entstehen vielmehr aus maligne entarteten Polypen, die in der Regel ihrerseits schon eine beträchtliche Ausdehnung besitzen; da folglich die Karzinome schon bei ihrer Entstehung aus den maligne entarteten Polypen ein großes "symptomatisches Potential" mitbringen, wird hier die Latenzzeit als relativ klein bzw. näherungsweise als vernachlässigbar angesetzt. Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse ist leider eine genauere Angabe der mittleren Existenzdauer $\bar{t}_x$ nicht möglich. Es verbleibt noch die Bestimmung von $\bar{t}_b$ und $\bar{t}_m$.

Dazu kann man sich wiederum die oben erwähnte Sammelstatistik von REIFFERSCHIED (28) zunutze machen:

REIFFERSCHIED beschreibt darin einen um 10 Jahre zeitlich versetzten Parallelismus der Altersverteilungskurven von Trägern benigner neoplastischer Dickdarmpolypen und von Trägern von Dickdarmkarzinomen. Die Zehnjahresdifferenz bezieht sich auf die Zeitpunkte der Diagnose von klinisch manifesten Polypen und Karzinomen. Das bedeutet, daß die Summe der mittleren Existenzdauer $\bar{t}_x$ der Dickdarmkarzinome bis zu ihrer Diagnose, der mittleren Existenzdauer $\bar{t}_m$ der maligne entarteten Polypen und eines bestimmten Bruchteiles $x \cdot \bar{t}_b$ der mittleren Existenzdauer $\bar{t}_b$ der benignen Polypen, die sich einmal in maligne entartete Polypen umwandeln, gleich 10 Jahre ist.

$x \cdot \bar{t}_b$ ist dabei die mittlere Zeitspanne zwischen der Diagnose benigner Polypen und dem Übergang benigner Polypen in maligne entartete Polypen.

Es gilt also folgende Formel:

$$x \cdot \bar{t}_b + \bar{t}_m + \bar{t}_k = 10 \text{ [Jahre]} \quad (8)$$

Es sei: $\bar{T}_{bD}$ = mittlere Zeitdauer (Wachstumsdauer) benigner Polypen bis zur Diagnose, gerechnet ab einer Polypengröße von 3 mm.

Der Bruchteil $x \cdot \bar{t}_b$ der mittleren Existenzdauer der benignen Polypen bis zum Übergang in maligne entartete Polypen läßt sich dann so darstellen:

$$x \cdot \bar{t}_b = \bar{t}_b - \bar{T}_{bD} = \left(1 - \frac{\bar{T}_{bD}}{\bar{t}_b}\right) \bar{t}_b \quad (9)$$

wobei gilt: $x = 1 - \frac{\bar{T}_{bD}}{\bar{t}_b} \quad (10)$

Der Quotient $\bar{T}_{bD} / \bar{t}_b$ wird auf Seite 32 berechnet.

Um $\bar{t}_b$ und $\bar{t}_m$ zu ermitteln, ist noch eine weitere Gleichung notwendig. Diese Gleichung liefert der Wert des Quotienten Q

$$Q = \frac{\bar{t}_m}{\bar{t}_b} \quad (11)$$

dessen Berechnung im folgenden beschrieben wird.

Zur Berechnung dieses Quotienten sei zunächst auf die Abbildung 3 auf Seite 19 hingewiesen, in der in einer Näherungsrechtecksfunktion die Häufigkeitsdichten der benignen Polypen und der maligne entarteten Polypen in Abhängigkeit von der Polypengröße eingetragen sind. Dieser Darstellung können auch die

Größengrenzen der beiden Polypenphasen entnommen werden.

Die zugehörigen zeitlichen Wachstumsspannen der beiden Phasen sind in Form von Zeitbalken unter der Abszisse repräsentiert.

Man kann der Abb. 3 entnehmen, daß die benignen Polypen bis zu einer Größe $r = 4,5$ cm heranwachsen. Von da erfolgt der Umschlag in die Phase der maligne entarteten Polypen, die bis zu einer Größe von $r = 5,5$ cm reicht. Die Zeitspanne des Wachstums der benignen Polypen von 0,3 cm bis zu 4,5 cm ist $\bar{t}_b$, die Zeitspanne des Wachstums der maligne entarteten Polypen von 4,5 cm bis zu 5,5 cm ist $\bar{t}_m$.

Um den Quotienten $\bar{t}_m/\bar{t}_b$ zu ermitteln, darf man ihr nun keinesfalls gleich dem Quotienten der entsprechenden Größenspannen $(5,5\text{cm} - 4,5\text{cm})/(4,5\text{cm} - 0,3\text{cm})$ setzen; denn da die Wachstumsgeschwindigkeit der Polypen proportional ihrer Masse, d.h. der Anzahl der proliferierenden Zellen ist, ist die Wachstumsgeschwindigkeit der kleinen Polypen wesentlich geringer als die der großen Polypen! Zur Berechnung des Verhältnisses $\bar{t}_m/\bar{t}_b$ ist folglich ein differentieller Ansatz zu machen. Der Einfachheit halber wird im folgenden ein kugelförmiger Polyp angenommen. (Am Schluß dieser Ableitung wird gezeigt, daß derselbe Formalismus auch für einen flächenhaft wachsenden Polypen gilt.)

Es sei:

M = die Masse des Polypen

dt = ein infinitesimales Zeitintervall während des Wachstums des Polypen

dM = der Massenzuwachs des Polypen im Zeitintervall dt

Dann gilt, daß der Massenzuwachs dM des Polypen im Zeitintervall dt proportional ist zur Masse des Polypen und zum Zeitintervall dt .
(c_1, c_2, c_3 usw. seien im folgenden Konstanten)

Also:

$$dM = c_1 M dt \quad (12)$$

Daraus folgt: $dt = c_2 \frac{1}{M} dM \quad (13)$

Die Integration dieser Differentialgleichung in den entsprechenden räumlichen bzw. zeitlichen Grenzen liefert:

$$\int_{t(0,3\text{cm})}^{t(4,5\text{cm})} dt = c_2 \int_{r=0,3\text{cm}}^{r=4,5\text{cm}} \frac{1}{M} dM \quad (14) \quad \int_{t(4,5\text{cm})}^{t(5,5\text{cm})} dt = c_2 \int_{r=4,5\text{cm}}^{r=5,5\text{cm}} \frac{1}{M} dM \quad (15)$$

mit $\int_{t(0,3\text{cm})}^{t(4,5\text{cm})} dt = \bar{t}_b \quad (16) \quad \int_{t(4,5\text{cm})}^{t(5,5\text{cm})} dt = \bar{t}_m \quad (17)$

Es gilt weiter, daß die Masse des Polypen proportional dem Volumen bzw. der dritten Potenz des Durchmessers r ist:

$$M = c_3 r^3 \quad (18)$$

Daraus folgt:

$$dM = \frac{dM}{dr} dr = \left(\frac{d}{dr} (c_3 r^3) \right) dr = c_4 r^2 dr \quad (19)$$

Die Gleichungen 18 und 19 eingesetzt in 14 und 15 liefert:

$$\bar{t}_b = c_5 \int_{0,3\text{cm}}^{4,5\text{cm}} \frac{1}{r^3} r^2 dr = c_5 \int_{0,3\text{cm}}^{4,5\text{cm}} \frac{1}{r} dr \quad (20)$$

$$\bar{t}_m = c_5 \int_{4,5\text{cm}}^{5,5\text{cm}} \frac{1}{r^3} r^2 dr = c_5 \int_{4,5\text{cm}}^{5,5\text{cm}} \frac{1}{r} dr \quad (21)$$

Jetzt kann durchintegriert werden:

$$\bar{t}_b = c_5 \log_{\text{nat}} r \Big|_{0,3}^{4,5} = c_5 \log_{\text{nat}} \frac{4,5}{0,3} \quad (22)$$

$$\bar{t}_m = c_5 \log_{\text{nat}} r \Big|_{4,5}^{5,5} = c_5 \log_{\text{nat}} \frac{5,5}{4,5} \quad (23)$$

Damit ergibt sich für den Quotienten $\bar{t}_m / \bar{t}_b$:

$$\frac{\bar{t}_m}{\bar{t}_b} = \frac{\log_{\text{nat}} \frac{5,5}{4,5}}{\log_{\text{nat}} \frac{4,5}{0,3}} = \frac{0,21}{2,70} = 0,08 \quad (11)$$

(Zum Schluß dieser Beweisführung soll noch kurz gezeigt werden, daß der obige Formalismus auch für flächenhaft wachsende Polypen gilt. In diesem Falle ist die Masse des Polypen bei konstanter Dicke d proportional dem Quadrat des Durchmessers r des Polypen in der Fläche.

Also:

$$M = c_6 r^2 \quad (24)$$

$$dM = \frac{dM}{dr} dr = \frac{d}{dr} (c_6 r^2) dr = c_7 r dr \quad (25)$$

Diese Werte eingesetzt in die Gleichungen 14 und 15 liefern wiederum dieselbe Form des Integranden und führen dementsprechend wieder zur integralen logarithmischen Funktion:

$$t = c_8 \int \frac{1}{r^2} r dr = c_8 \log_{\text{nat}} r \quad (26)$$

Damit ist der Formalismus derselbe wie beim kugeligen Polypen.)

Entsprechend den Überlegungen von Seite 27 unten und Seite 28

muß jetzt noch der Quotient $\bar{T}_{bD}/\bar{t}_b$ berechnet werden.

Der Wert von $\bar{t}_b$ wurde im Rahmen der vorhergehenden Ableitung des Quotienten $\bar{t}_m/\bar{t}_b$ schon ermittelt. Er beträgt entsprechend der Formel 22 von Seite 31 :

$$\bar{t}_b = c_5 \log nat \frac{4,5}{0,3} = c_5 \log nat 15 = c_5 \cdot 2,7 \quad (27)$$

Es verbleibt noch die Bestimmung von $\bar{T}_{bD}$.

$\bar{T}_{bD}$ ist der Mittelwert der Existenzdauer (Wachstumsdauer) benigner Polypen bis zu ihrer Diagnose auf Grund ihrer klinischen Manifestation, gerechnet ab einer Polypengröße von 0,3 cm. Die nachfolgende Mittelwertbildung für $\bar{T}_{bD}$ basiert auf der von der Polypengröße r abhängigen Häufigkeitsdichteverteilung $D(r)$ der benignen Polypen in Abb. 3. Die Diagnose der in dieser Abbildung ausgewerteten Polypen erfolgte auf Grund ihrer klinischen Manifestation. Mithin erfüllt das Häufigkeitsdichteprofil dieser Abb. 3 die Voraussetzung zur Bestimmung von $\bar{T}_{bD}$, das sich definitionsgemäß auf benigne Polypen bezieht, deren Diagnose auf Grund ihrer klinischen Manifestation erfolgte.

Es sei:

$T_b(r)$ = die Wachstumsdauer benigner Polypen der Größe r , gerechnet ab der Größe 0,3 cm.

Dann ist $\bar{T}_{bD}$, entsprechend den Regeln der Mittelwertbildung, der Quotient aus dem Größenintegral über die größenabhängige Wachstumsdauer $T_b(r)$ benigner Polypen, gewichtet mit der zugehörigen größenabhängigen Häufigkeitsdichte $D(r)$ und dem Größenintegral der Häufigkeitsdichte $D(r)$ der Polypen.

Also: $\overline{T}_{bD} = \frac{\int_{0,3}^{4,5} D(r) T_b(r) dr}{\int_{0,3}^{4,5} D(r) dr} \quad (28)$

Da entsprechend der Abb. 3 $D(r)$ konstant gleich D ist, gilt:

$$\begin{aligned} \overline{T}_{bD} &= \frac{\int_{0,3}^{4,5} D T_b(r) dr}{\int_{0,3}^{4,5} D dr} = \frac{D \int_{0,3}^{4,5} T_b(r) dr}{D \int_{0,3}^{4,5} dr} = \\ &= \frac{\int_{0,3}^{4,5} T_b(r) dr}{(4,5 - 0,3)} = \frac{\int_{0,3}^{4,5} T_b(r) dr}{4,2}; \quad (29) \end{aligned}$$

Analog zu der Ableitung von 22 auf den Seiten 29, 30 und 31 aber diesmal mit laufendem Parameter r , gilt:

$$\begin{aligned} T_b(r) &= c_5 \int_{0,3}^r \frac{1}{r} dr = c_5 \log \text{nat } r \Big|_{0,3}^r = \\ &= c_5 \log \text{nat } \frac{r}{0,3} \quad (30) \end{aligned}$$

Daraus folgt: $\overline{T}_{60} = \frac{\int_{0,3}^{4,5} c_5 \log nat \frac{r}{0,3} dr}{4,2} =$

$$= \frac{\int_{0,3}^{4,5} c_5 \log nat r dr - \int_{0,3}^{4,5} c_5 \log nat 0,3 dr}{4,2} =$$

$$= \frac{\int_{0,3}^{4,5} c_5 \log nat r dr - c_5 \log nat 0,3 \int_{0,3}^{4,5} dr}{4,2} =$$

$$= \frac{c_5 \int_{0,3}^{4,5} \log nat r dr - c_5 (\log nat 0,3) \cdot 4,2}{4,2} \quad (31)$$

Der Quotient $\overline{T}_{60} / \overline{t}_6$ lautet damit:

$$\frac{\overline{T}_{60}}{\overline{t}_6} = \frac{c_5 \int_{0,3}^{4,5} \log nat r dr - c_5 \cdot (-5)}{4,2 \cdot c_5 \log nat 15} =$$

$$= \frac{\int_{0,3}^{4,5} \log nat r dr + 5}{11,3} ; \quad (32)$$

Die Integration liefert wegen $\int \lognat r \, dr = (r \lognat r) - r$

$$\begin{aligned}
 \frac{\overline{T}_{6D}}{\overline{t}_6} &= \frac{(r \lognat r) \Big|_{0,3}^{4,5} - r \Big|_{0,3}^{4,5} + 5}{11,3} = \\
 &= \frac{4,5 \lognat 4,5 - 0,3 \lognat 0,3 - 4,2 + 5}{11,3} = \\
 &= \frac{7,96}{11,30} = 0,7 \quad (33)
 \end{aligned}$$

Damit sind alle zur Lösung des Malignitätsproblems notwendigen Größen gewonnen.

Der Quotient $\overline{T}_{bD} / \overline{t}_b = 0,7$ liefert eingesetzt in 9 :

$$\times \overline{t}_b = (1 - 0,7) \overline{t}_b \quad (34)$$

34 wiederum eingesetzt in 8 ergibt dann:

$$(1 - 0,7) \overline{t}_b + \overline{t}_m + \overline{t}_k = 10 \text{ [Jahre]} \quad (35)$$

Andererseits gilt: $\frac{\overline{t}_m}{\overline{t}_b} = 0,08 \quad (11)$

$\overline{t}_k$ wurde schon auf Seite 27 zu 5 Monaten = 0,42 Jahren gesetzt:

$$\overline{t}_k = 0,42 \text{ [Jahre]} \quad (36)$$

Diese drei Gleichungen 35, 11, 36 liefern:

$$\overline{t}_b = 25 \text{ [Jahre]} \quad (37)$$

$$\overline{t}_m = 2,0 \text{ [Jahre]} \quad (38)$$

$$\overline{t}_k = 0,42 \text{ [Jahre]} \quad (36)$$

Weiter gilt entsprechend den Ausführungen von Seite 21 und den folgenden Seiten, insbesondere Seite 27 oben:

$$H_m = 0,5 \% \quad (6)$$

$$H_b^0 = 6,5 \% \quad (7)$$

Es sei nochmals an die Formeln 4 und 5 von Seite 26 erinnert:

$$\frac{H_k}{\bar{t}_k} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} \quad (4)$$

$$\frac{H_b^g \omega}{\bar{t}_b} = \frac{H_m}{\bar{t}_m} \quad (5)$$

Mit den obigen Werten für $\bar{t}_b$, $\bar{t}_m$, $\bar{t}_k$, H_m und H_b^g lassen sich daraus jetzt sofort ω und H_k bestimmen:

$$\omega = 0,95 \quad (39)$$

$$H_k = 0,11 \% \quad (40)$$

Die Ergebnisse seien noch einmal expressis verbis angegeben:

Die mittlere Existenzdauer derjenigen benignen Polypen, die sich irgendwann einmal in maligne entartete Polypen umwandeln, gerechnet ab der Größe von 3 mm bis zu ihrem Übergang in maligne entartete Polypen, beträgt 25 Jahre.

Die mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen, gerechnet von ihrer Entstehung aus benignen Polypen bis zu ihrem Übergang in die Karzinome, beträgt 2 Jahre.

Die mittlere maligne Entartungswahrscheinlichkeit aller benignen Polypen über 3 mm Größe beträgt 0,95 .

Die Gesamthäufigkeit der von maligne entarteten Polypen ausgehenden nicht diagnostizierten Karzinome beträgt 0,11 % oder mit anderen Worten : Basierend auf der in Seite 21 angeführten Sammelstatistik von REIFFERSCHIED kann man errechnen, daß 0,11 % der darin routineuntersuchten Patienten Karzinome des Rektosigmoids haben, die von neoplastischen Polypen des Rektosigmoids ausgehen. Wenn man andererseits berücksichtigt, daß auf Grund der in der Statistik beschriebenen Routineuntersuchung 0,20 % der Patienten Karzinome über 3 mm Größe aufwiesen, so folgt daraus, daß sich rund 55 % aller bei den Patienten gefundenen Karzinome über 3 mm Größe aus neoplastischen Polypen entwickelt haben.

Diskussion

Die mittlere Existenzdauer der benignen Polypen, ausgehend von der Größe von 0,3 cm bis zur malignen Entartung, beträgt 25 Jahre. Dieser Wert erscheint zunächst hoch. Er ist jedoch nicht das Ergebnis einer Spekulation, sondern er basiert auf klinischer Erfahrung: Die mittlere Existenzdauer der benignen Polypen wurde bekanntlich korrekt hergeleitet aus der Zeitspanne zwischen der Diagnose klinisch manifester benigner Polypen und der Diagnose klinisch manifester Karzinome. Sie beträgt 10 Jahre. Um die auf den ersten Blick lange erscheinende mittlere Existenzdauer der benignen Polypen noch mehr zu veranschaulichen, sei ihr Ausmaß mit einfachen Mitteln abgeschätzt:

Zunächst kann man davon ausgehen, daß die mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen und der Karzinome bis zur Diagnose klein sind gegenüber der mittleren Existenzdauer der benignen Polypen. Geht man weiter davon aus, daß die benignen Polypen, die irgendwann einmal auf Grund ihrer klinischen Manifestation diagnostiziert werden, im Durchschnitt näherungsweise auf halbem Wege ihrer Existenzdauer zur Diagnose kommen, so bedeutet dies, daß die Hälfte der Existenzdauer der benignen Polypen etwa 10 Jahre beträgt. Daraus folgt, daß in grober Näherung die mittlere Existenzdauer der benignen Polypen etwa 20 Jahre ist.

Dieser Wert liegt recht brauchbar am korrekt berechneten Wert von 25 Jahren.

Eine weitere Reihe von Tatsachen fordert darüber hinaus eine hohe mittlere Existenzdauer der benignen Polypen bis zu ihrer malignen Entartung:

KNOERNSCHILD verfolgte in einer Untersuchung, die sich über etwa 4 Jahre erstreckte, das Schicksal von rund 200 markierten Polypen unter 1,5 cm Größe (16). (Siehe auch dazu die Beschreibung der Studie von KNOERNSCHILD auf Seite 6.)

Innerhalb des Zeitraums von 4 Jahren entarteten nur 2 Polypen maligne. Nur 4 % der Polypen zeigten ein kräftiges Größenwachstum und erreichten deshalb in dem 4 - Jahreszeitraum die Größe von 1,5 cm. 70 % der Polypen zeigten keine im Rahmen der Meßgenauigkeit merkbare Wachstumsgeschwindigkeit, 8 % der Polypen wiesen eine gewisse Verkleinerung auf. Das bedeutet, daß die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der neoplastischen Polypen relativ gering ist und somit die Polypen nur nach langen Zeiträumen jene Ausmaße erreichen, die sie zur malignen Entartung prädestinieren. Mithin muß die mittlere Existenzdauer der benignen Polypen bis zu ihrer Entartung ein Vielfaches des Zeitraums von 4 Jahren betragen.

Die Untersuchung von KNOERNSCHILD zeigt auf jeden Fall, daß eine Langzeitstudie, wenn sie zur Charakterisierung des Malignitätsproblems von neoplastischen Polypen dienen soll, sich über Dezennien hin erstrecken muß. Dem haben GILBERTSEN u. Mitarb. (12)

Rechnung getragen. Sie haben ihre Langzeitstudie auf immerhin 16 Jahre ausgedehnt. (Siehe dazu die Beschreibung der Studie von GILBERTSEN u. Mitarb. auf Seite 8.) Auf Grund des relativ langen Zeitraums dieser Studie läßt sich daraus nun ein enormer Beitrag der neoplastischen Polypen zur Häufigkeit von Dickdarmkarzinomen ermitteln. Das Malignitätspotential der Polypen wird in seinem

vollen Umfang folglich erst dann augenscheinlich, wenn man Langzeitstudien anstellt, die im Bereich von 2 Jahrzehnten liegen. Mit anderen Worten: Man muß den Lebenslauf benigner Polypen über runde 2 Jahrzehnte hinweg verfolgen, um die Wahrscheinlichkeit ihrer karzinomatösen Entartung beurteilen zu können. Diese Erkenntnis paßt gut mit der in dieser Arbeit errechneten mittleren Existenzdauer der benignen Polypen bis zur Entartung von 25 Jahren zusammen. Man kann sogar sicher sein, daß Gilbertsen noch ein größeres Malignitätspotential der Polypen ermittelt hätte, wenn er seine Langzeitstudie auf 25 Jahre hätte ausdehnen können.

Die Tatsache, daß das Dickdarmkarzinom eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, ist das klinische Korrelat zu der langen Wachstumsdauer der benignen neoplastischen Vorstufen dieses Karzinoms.

Da die meisten Polypen entweder bis zur karzinomatösen Entartung oder zumindest während langer Zeiten ihres benignen Wachstums klinisch stumm bleiben, zeigt sich bei Sektionen eine mit wachsendem Alter der Menschen ansteigende Häufigkeit von Dickdarmpolypen, die als Zufalls- und Nebentbefunde registriert werden. In Abhängigkeit von der Altersverteilung der seziierten Menschen werden derartige Häufigkeiten etwa im Bereich zwischen 20 % und 50 % angegeben (18). Die wachsende Häufigkeit benigner neoplastischer Dickdarmpolypen mit wachsendem Alter der Menschen ist das pathologische Korrelat der dezentennlangen Existenzdauer der benignen Polypen, die zu einer Akkumulation der Polypen bei alten Menschen führt.

Schließlich sei noch ein weiterer, recht stichhaltiger Beweis für die lange mittlere Existenzdauer der benignen neoplastischen Polypen bis zur karzinomatösen Degeneration angeführt:

Bei der familiären Polyposis coli, die eine hereditäre (aber nicht kongenitale) diffuse neoplastische Polyposis des Dickdarms darstellt, erscheinen die neoplastischen Polypen klinisch etwa im Alter von 10 Jahren (22). Zu dieser Zeit werden sie

rektosigmoidoskopisch diagnostizierbar, erreichen also die Größe von etwa 3 mm.

Wenn der natürliche Verlauf der Erkrankung nicht durch eine prophylaktische Dickdarmexstirpation unterbrochen wird, mündet die Erkrankung mit Sicherheit in das Dickdarmkarzinom ein. Das Karzinom wird dabei im Durchschnitt im Alter von 40 Jahren auf Grund seiner klinischen Manifestation diagnostiziert (22). Mithin beträgt die durchschnittliche Entwicklungsdauer des Dickdarmkarzinoms bis zur Diagnose auf Grund seiner klinischen Manifestation, ausgehend vom neoplastischen Dickdarmpolypen der Größe 3 mm, rund 30 Jahre.

Dieser Wert paßt sehr gut zu dem Zeitraum von 27,4 Jahren, der sich in der vorliegenden Arbeit für die Entwicklung des Dickdarmkarzinoms aus neoplastischen Polypen von 3 mm Größe ergibt: 25 Jahre durchschnittliche Wachstumsdauer des neoplastischen Dickdarmpolypen von 3 mm Größe bis zur malignen Entartung des Polypen plus durchschnittlich 2 Jahre bis zum Übergang des maligne entarteten Polypen in das Dickdarmkarzinom plus durchschnittlich 0,4 Jahre bis zur Diagnose des Karzinoms auf Grund seiner klinischen Manifestation.

Im Gegensatz zur langen Existenzdauer der benignen Polypen bis zur malignen Entartung ist die mittlere Existenzdauer von 2 Jahren der maligne entarteten Polypen schon relativ gering. Die mittlere Existenzdauer von etwa 0,4 Jahren der daraus entstehenden Karzinome bis zur Diagnose ist wiederum viel kleiner als die Existenzdauer der maligne entarteten Polypen. Diese Reihenfolge 25 Jahre - 2 Jahre - 0,4 Jahre zeigt den typischen Verlauf der Krebsentwicklung aus der Präkanzerose:

Zunächst die retardiert und über lange Zeiträume wachsende benigne Neoplasie, dann der Umschlag in die maligne Entartung des Polypen, die schon nach relativ kurzer Zeit von 2 Jahren in das Dickdarmkarzinom führt, das durch Blutungen und Obstruktion der Darmpassage rasch eine drastische Verschlechterung im Befinden des Patienten nach sich zieht und ihn bald zum Arzt führt. Palpation, Rektosigmoidoskopie und Colonkontrasteinlauf sichern meist schnell die Diagnose der malignen Erkrankung, sodaß das Dickdarmkarzinom nur noch durchschnittlich etwa ein halbes Jahr bis zu seiner Entdeckung benötigt.

Die mittlere maligne Entartungswahrscheinlichkeit der benignen Polypen über 3 mm Größe beträgt 0,95 . Das bedeutet, daß 95 % aller benignen Polypen über 3 mm Größe maligne entarten werden, wenn ihnen nur genügend Wachstumsdauer zur Verfügung steht. Die maligne Entartungswahrscheinlichkeit der neoplastischen Polypen ist also sehr hoch. Man muß die sehr hohe Entartungswahrscheinlichkeit jedoch vor dem Hintergrund der sehr langen benignen Existenzdauer sehen. Erst beide Charakteristika zusammen machen das Malignitätspotential der neoplastischen Polypen aus. Die hohe Entartungswahrscheinlichkeit der Polypen von rund 1 wird " entschärft " durch ihre lange mittlere Existenzdauer von rund 25 Jahren bis zur malignen Entartung, sodaß viele Menschen, die ihre Polypen erst in höherem Alter entwickeln, die maligne Entartung ihrer Polypen nicht mehr erleben und so von einem Dickdarmkrebs verschont bleiben.

Auf jeden Fall muß, da die Entartungswahrscheinlichkeit der neoplastischen Polypen des Dickdarms praktisch gleich 1 ist, oder mit anderen Worten, da jeder benigne neoplastische Polyp praktisch sicher einmal maligne entarten wird, wenn er genügend Zeit zum Wachsen hat, der neoplastische Polyp als sichere Präkanzerose bezeichnet werden.

In der Literatur heißt es oft so (173/32): " Benigne neoplastische Polypen des Dickdarms entarten nur zu einem geringen Bruchteil." Das kann entweder heißen: Nur wenige Polypen haben die Fähigkeit zur malignen Entartung. Oder es kann bedeuten: Viele Polypen haben die Fähigkeit zur malignen Entartung, jedoch existieren sie in ihrer benignen Phase derart lange, daß ein Teil der Patienten die maligne Umwandlung nicht mehr erlebt. Auf Grund der quantitativen Überlegungen dieses Kapitels läßt sich jetzt der Sachverhalt präziser beschreiben:

Die benignen neoplastischen Polypen des Dickdarms sind praktisch alle Krebsvorstufen. Jedoch ist die Existenzdauer der benignen Phase derart groß, daß nur ein Teil der Menschen mit neoplastischen Polypen ihre karzinomatöse Umwandlung erlebt.

Die folgerichtig nächste Frage im Zusammenhang mit dem Malignitätsproblem ist die: Welcher Bruchteil aller Dickdarmpolypen der Menschen kommt bis zu einer malignen Entartung bzw. bis zu einer Entartung?

Die Frage ist mit den vorgegebenen quantitativen klinischen Kenntnissen nicht beantwortbar. Zu ihrer Lösung müßten genaue Informationen über die Häufigkeitsdichte der benignen Dickdarmpolypen in Abhängigkeit vom Alter der Menschen und über die Häufigkeitsdichte der entarteten Polypen ebenfalls in Abhängigkeit vom Alter vorhanden sein. Dabei dürfte sich die Häufigkeitsdichte der Polypen nicht nur auf die klinisch manifesten Polypen beziehen, sondern müßte allgemein alle existierenden Polypen einbeziehen. Das bedeutet, daß die Häufigkeitsdichte der Polypen nur durch Routineuntersuchungen gewonnen werden könnten.

Gegenwärtig stehen derartige harte Daten nicht in ausreichendem Umfange zur Verfügung. Wenn sie jedoch in Zukunft gewonnen werden, kann man mit Hilfe der mathematischen Analyse ohne weiteres den Bruchteil der benignen Polypen errechnen, der maligne entartet.

Der Nachteil, daß man derzeit den Teil der Polypen nicht korrekt bestimmen kann, der maligne entartet, wiegt jedoch wesentlich weniger schwer, als es auf den ersten Blick aussieht: Denn letztlich ist es nur wichtig, daß man weiß, welcher Bruchteil der insgesamt entstehenden Dickdarmkarzinome von neoplastischen Polypen verursacht wird. Die Kenntnis dieses Bruchteils ist der Gradmesser für die Bedeutung der neoplastischen Polypen als Vorstufe des Dickdarmkarzinoms. Der Beitrag der neoplastischen Dickdarmpolypen zur Gesamtzahl der Dickdarmkarzinome ist aber eine der Größen, die in die Berechnungen dieses Kapitels einbezogen werden konnten: Wie auf Seite 38 errechnet, stammen 55 % aller Karzinome des Dickdarmes, die über 3 mm groß sind, von neoplastischen Dickdarmpolypen ab.

Pathologische Veränderungen der Dickdarmschleimhaut werden klinisch-endoskopisch etwa ab einer Größe von 3 mm unmittelbar erkannt. Wie schon auf Seite 21 unten festgestellt, hatten die kleinsten rektosigmoidoskopisch diagnostizierten Dickdarmpolypen im Patientenkreis der vorliegenden Arbeit eine Größe von 3 mm. Tumöröse Veränderungen der Dickdarmschleimhaut ab 3 mm Größe werden folglich als "klinische Tumoren" bezeichnet. Demgegenüber werden die Tumoren unter der Größe von etwa 3 mm als "mikroskopische Tumoren" bezeichnet. Sie werden im Rahmen histologisch - pathologischer Untersuchungen mit Hilfe mikroskopischer Methoden diagnostiziert. Faßt man speziell karzinomatöse Veränderungen ins Auge, so können die mikrokarzinomatösen Läsionen eingeteilt werden in Carcinomata in situ und in invasive

Mikrokarzinome. Die Carcinomata in situ können ihrem Wesen nach noch nicht metastasieren, aber auch die Mikrokarzinome haben praktisch noch kein Metastasierungspotential. Der Grund für das fehlende Metastasierungspotential der Mikrokarzinome liegt darin, daß Tumoren bis zu einer Größe von 2 bis 3 mm anwachsen, ohne eine Gefäßversorgung zu benötigen(10). Weiteres Größenwachstum erfordert Vaskularisierung aus dem umgebenden Stroma. Die Stimulation dazu erfolgt wahrscheinlich durch ein Tumorprodukt, das Tumor - Angiogenese - Faktor genannt wird.

Man kann folglich zusammenfassend sagen, daß die Karzinome unter 3 mm in aller Regel kein Metastasierungspotential besitzen.

Die " klinischen Karzinome " oberhalb von 3 mm Größe sind demgegenüber metastasierungsfähig.

Nach diesen Prämissen kann man also formulieren:

55 % der klinischen, metastasierungsfähigen Karzinome des Dickdarmes entstammen von neoplastischen Dickdarmpolypen.

Entsprechend Formel 4 von Seite 26 ist der Beitrag der neoplastischen Polypen zur Gesamtzahl der Dickdarmkarzinome proportional der mittleren Existenzdauer der undiagnostizierten Karzinome.

Diese mittlere Existenzdauer wurde gemäß Seite 27 zu 5 Monaten gesetzt. Wie auf Seite 27 beschrieben, stellt dieser Wert eine Abschätzung nach unten dar. Mithin ist auch der Beitrag der Polypen zur Zahl der Dickdarmkarzinome in Höhe von 55 % eine Abschätzung nach unten. Vorsichtiger läßt sich also formulieren, daß die neoplastischen Dickdarmpolypen auf jeden Fall mehr als die Hälfte aller klinischen Dickdarmkarzinome induzieren und damit den wesentlichen Beitrag zur Zahl der klinischen Karzinome liefern.

Definiert man die " klinischen neoplastischen Polypen " ebenfalls wie oben beschrieben als neoplastische Polypen über 3 mm Größe, so kann man zusammenfassend sagen:

1. Die klinischen neoplastischen Polypen des Dickdarms sind sichere Präkanzerosen.
2. Die mittlere Existenzdauer der klinischen neoplastischen Polypen, ausgehend von der Größe 3 mm bis zur malignen Entartung, beträgt 25 Jahre.
3. Die mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen, ausgehend von ihrer Entstehung aus den benignen Polypen bis zum Übergang in das Dickdarmkarzinom, beträgt 2 Jahre.
4. Über die Hälfte der klinischen Dickdarmkarzinome stammt von neoplastischen Polypen des Dickdarms ab. Die neoplastischen Dickdarmpolypen sind also die Hauptquelle der klinischen Dickdarmkarzinome.

Kapitel II

Erblichkeit der neoplastischen Dickdarmpolypen.

Vererbung der solitären neoplastischen Dickdarmpolypen.

Dieses Kapitel befaßt sich vornehmlich mit der Vererbung der solitären neoplastischen Polypen des Dickdarmes, da dieses Problem noch völlig ungeklärt ist. Die bekanntermaßen genetisch fixierte familiäre Polyposis des Dickdarmes wird am Ende des Kapitels der Vollständigkeit halber kurz diskutiert.

Die einfachste Methode, eine erbliche Komponente in der Entwicklung einer Krankheit aufzudecken, besteht in der Auswertung der Familienanamnese erkrankter Menschen. Im Falle der Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen ist jedoch eine Verwendung der Familienanamnese nicht sinnvoll. Der Grund dafür liegt darin, daß die anamnestiche Befragung des Patienten durch den Arzt sich auf die Todesursache oder auf schwere Erkrankungen und Operationen der nächsten Verwandten beschränken muß, da der Patient weniger dramatische Erkrankungen der Blutsverwandten meist nicht kennt oder aber sie nicht richtig beschreibt. Dickdarmpolypen verursachen aber, solange sie noch gutartig sind, in der Regel keine dramatische Erkrankung. Wenn sie maligne entarten und zum Dickdarmkarzinom führen, tauchen sie höchstens in der Familienanamnese als " Dickdarmkrebs " auf. Von einem Polypen ist dann keine Rede mehr. Dementsprechend ließ sich auch in der Familienanamnese sämtlicher Patienten mit solitären Polypen nur ein einziges Mal eine Angabe über eine Dickdarmpolypenoperation finden.

Es muß folglich in unserem Falle ein anderer Zugang zur Frage nach der Erbllichkeit von solitären neoplastischen Dickdarmpolypen gesucht werden. Dazu bietet sich die von den Genetikern als Standardmethode empfohlene Suche nach einer Blutgruppenprädisposition einer Krankheit an (19) : Falls eine Blutgruppenprädisposition für eine Krankheit vorliegt, läßt sich daraus sofort auf eine erbliche Komponente in der Entstehung eines Leidens schließen. In dem Falle nämlich, daß eine bestimmte Blutgruppe gehäuft mit einer Polypenerkrankung vergesellschaftet ist, wird ein erkrankter Mensch dieser Blutgruppe, der mit einer größeren als dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechenden Wahrscheinlichkeit seine eigene Blutgruppe weitervererbt, die zusammen mit seiner Blutgruppe erhöhte Diathese zur Polypenentwicklung überdurchschnittlich wahrscheinlich weitergeben.

Ein bekanntes Beispiel für eine Assoziation von Blutgruppe und Krankheit ist die Verbindung von Blutgruppe O und Duodenalgeschwüren. Außerdem wurden Duodenalgeschwüre häufiger bei Nichtsekretores als bei Sekretoren von Blutgruppenantigenen gefunden (19, 29).

Signifikante Abweichungen von der normalen ABO - Blutgruppenverteilung wurden auch bei Patienten festgestellt, die Erkrankungen des Magens und der assoziierten Drüsen des Gastrointestinaltraktes hatten (9, 15, 24, 36) : Patienten mit Blutgruppe A hatten gehäuft Gallensteinleiden, Leberzirrhose und Tumoren der Speicheldrüsen, des Pankreas und des Magens.

Ebenso wurde die Blutgruppe A bevorzugt bei Tumoren des Ovars festgestellt (23).

Unter diesem Gesichtspunkt erschien es interessant, auch bei der Erkrankung an solitären neoplastischen Polypen des Dickdarmes einer Blutgruppenabhängigkeit nachzugehen.

Als Ansatzpunkt für eine derartige Untersuchung bietet sich die Auswertung der ABO- Blutgruppenverteilung bei den Patienten mit Dickdarmpolypen an (19).

Bei 143 Patienten war die Blutgruppe bekannt. Die Blutgruppenverteilung betrug für A 53,8%, für O 30,7%, für B 9,8% und für AB 5,6%. Die normale Verteilung beträgt für Mitteleuropa: A 44%, O 40%, B 13%, und AB 3% (6). (Siehe dazu die Abbildungen 5 und 6 auf Blatt 5 und 55)

Zur Sicherheit wurde aus einer wahllos herausgegriffenen Zahl von 350 Patienten der Klinik die Blutgruppenverteilung ermittelt. Sie ergab: A 45,0%, O 39,0%, B 12,2% und AB 4,5%.

(In den Abbildungen 5 und 6 sind die so bestimmten Blutgruppenhäufigkeiten mit eingetragen.) Die im Rahmen der statistischen Deviationsbreite erkennbare sehr gute Übereinstimmung dieser Verteilung mit der für Mitteleuropa bestimmten Verteilung liegt auf der Hand.

Falsch ist es, bei den örtlichen Blutspendezentralen nach einer Blutgruppenverteilung der Blutspender zu fragen, da dort Universalspender mit Blutgruppe O besonders gerne verwendet werden.

Man kann aus der Abb. 5 ersehen, daß die Blutgruppenhäufigkeiten für A und O bei den Patienten mit Polypen an der oberen bzw. unteren Grenze der Signifikanzbereiche der normalen Verteilungen liegen.

Es besteht mithin der dringende Hinweis darauf, daß die Blutgruppe A zur Polypenerkrankung prädisponiert, wohingegen die Blutgruppe O unternormal häufig mit einer derartigen Erkrankung vergesellschaftet ist.

Die selteneren Blutgruppen B und AB, ihre normale Verteilung mit Standardabweichung und ihre Verteilung im untersuchten Patientenkreis sind in Abb. 6 dargestellt. Man ersieht daraus, daß bei den Patienten mit neoplastischen Polypen des Dickdarms die Blutgruppe B unternormal häufig, die Blutgruppe AB übernormal häufig auftritt. Auf Grund der relativ geringen Zahl der Patienten mit den selteneren Blutgruppen sind diese statistischen Aussagen nicht so stichhaltig wie die Aussagen über die Verteilung der Gruppen A und O.

Diskussion

Es soll jetzt die Rolle besprochen werden, die die Blutgruppen bei der Bildung von Dickdarpolypen spielen könnten. Man kann dies am besten tun, wenn man sich zunächst daran orientiert, ob und inwieweit andere Darmerkrankungen durch Blutgruppenantigene beeinflußt werden können.

Die einzige Erkrankung des Darmes, bei der bis jetzt eine Abhängigkeit von Blutgruppenantigenen nachgewiesen wurde, ist, wie schon erwähnt, das Ulcus duodeni. Die Duodenalgeschwüre treten dabei häufiger bei Patienten mit Blutgruppe O und bei Nichtsekretoren von Blutgruppenantigenen auf.

(Die Blutgruppen nach dem ABO - System werden durch das Vorhandensein von einem oder von zwei allelen Genen A und B oder durch ihr Fehlen gekennzeichnet, was mit O bezeichnet wird. Die Blutgruppengenotypen AA und AO, BB und BO, AB bzw. OO entsprechen den Phänotypen A, B, AB bzw. O . Bei der Blutgruppe O gibt es eine antigenisch wirksame Substanz in der Erythrozytenmembran, die als H - Substanz bezeichnet wird; deren Synthese wird von einem Allelenpaar H h kontrolliert, das unabhängig vom ABO - System vererbt wird. Die H - Substanz wird unter dem Einfluß eines A - oder B - Gens in A - oder B - aktive antigenische Substanz umgewandelt.

Etwa 80 % der Nordeuropäer, die A, B oder H - Antigene auf ihren Erythrozyten haben, weisen die entsprechenden Antigene auch in ihren Gewebsflüssigkeiten und Sekreten auf. Die Eigenschaft " Sekretor " bzw. " Nichtsekretor " wird durch ein Paar alleler Gene Se se gesteuert. Se ist dominant über se; nur homozygote se se - Individuen sind " Nichtsekretoren " von A, B und H - Antigenen. (9,36))

Man begründet im allgemeinen die Tatsache, daß Sekretoren weniger anfällig für Duodenalulcera sind, damit, daß die Blutgruppenantigene, die in Form von Mukopolysacchariden von der Schleimhaut des oberen Gastrointestinaltraktes in das Lumen sezerniert werden, eine protektive Wirkung gegen den peptischen Angriff der Magensäure bieten(29).

Die Tatsache, daß Patienten mit Blutgruppe O auch als Sekretoren bevorzugt Duodenalulcera entwickeln, kann mit einer geringeren protektiven Wirkung der H - Substanz als derjenigen der A - und B - Blutgruppensubstanzen gedeutet werden.

In einer Arbeit wird die Theorie der durch die Blutgruppenantigene bewirkten Abschirmung der Darmschleimhaut vor der Magensäure abgelehnt (5); hier wird, allerdings ohne Begründung, der Schutz der Darmwand bei Anwesenheit der A - und B - Antigene in einem "immunologischen Faktor" gesucht.

Aus all den obigen Überlegungen oder Vermutungen läßt sich zumindest der Schluß ziehen, daß die verschiedenen Blutgruppenantigene unterschiedliche Darmschleimhautreaktionen beziehungsweise eine unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der Darmschleimhaut gegenüber Noxen hervorrufen können.

Unter dieser Voraussetzung liegt der Gedanke nahe, im Falle der Erkrankung an neoplastischen Dickdarmpolypen nachzuprüfen, ob Zusammenhänge bestehen zwischen den Blutgruppen, bei denen Polypen übernormal häufig vorkommen, bzw. ob Zusammenhänge zwischen Blutgruppen mit unternormaler Polypenhäufigkeit bestehen.

Zu diesem Zweck wurde in Abb. 7 auf Seite 56 für sämtliche vier Blutgruppen der Quotient aus der bei den Patienten mit Polypen ermittelten Blutgruppenhäufigkeit und der Normalhäufigkeit eingetragen. Man sieht, daß die Quotienten der Gruppen A und AB über der Linie des Normalhäufigkeitsquotienten 1 liegen, während diejenigen der Gruppen O und B darunter liegen.

Bei den beiden Gruppen A und AB wird im Falle des Sekretors das Antigen A sezerniert. Diese beiden Gruppen liegen über der Normallinie.

Damit scheint das sezernierte Antigen A einen fördernden Einfluß auf die Bildung von Polypen auszuüben.

Wie eingangs erwähnt, impliziert eine Blutgruppenprädisposition einer Krankheit gleichzeitig eine erbliche Komponente dieser Erkrankung. Es ist somit auf der Grundlage der sehr wahrscheinlichen Vergesellschaftung der Blutgruppen mit dem Erythrozytenantigen A mit der Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen eine erbliche Diathese für die Entwicklung derartiger Polypen anzunehmen. Patienten der Blutgruppen A und AB sollten unter diesen Gesichtspunkten dem Arzt besonders verdächtig sein, wenn sie Symptome haben, die mit der Existenz von Dickdarmpolypen vereinbar sind. Leider reicht die Zahl von 143 Patienten mit bekannter Blutgruppe nicht ganz aus, um mit den obigen Ergebnissen eine absolut sichere Aussage zu machen. Die Untersuchung in diesem Kapitel sollte deshalb der Ausgangspunkt dafür sein, die Blutgruppenabhängigkeit der Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen in einem noch größeren Rahmen zu überprüfen und die Befunde mehrerer großer Kliniken zusammenzufassen. Da in der Literatur bis jetzt noch keine derartigen Untersuchungen zu finden sind, ist eine Sammelstatistik mit schon vorhandenen Ergebnissen nicht möglich.

relative Häufigkeit der Blutgruppen [%]

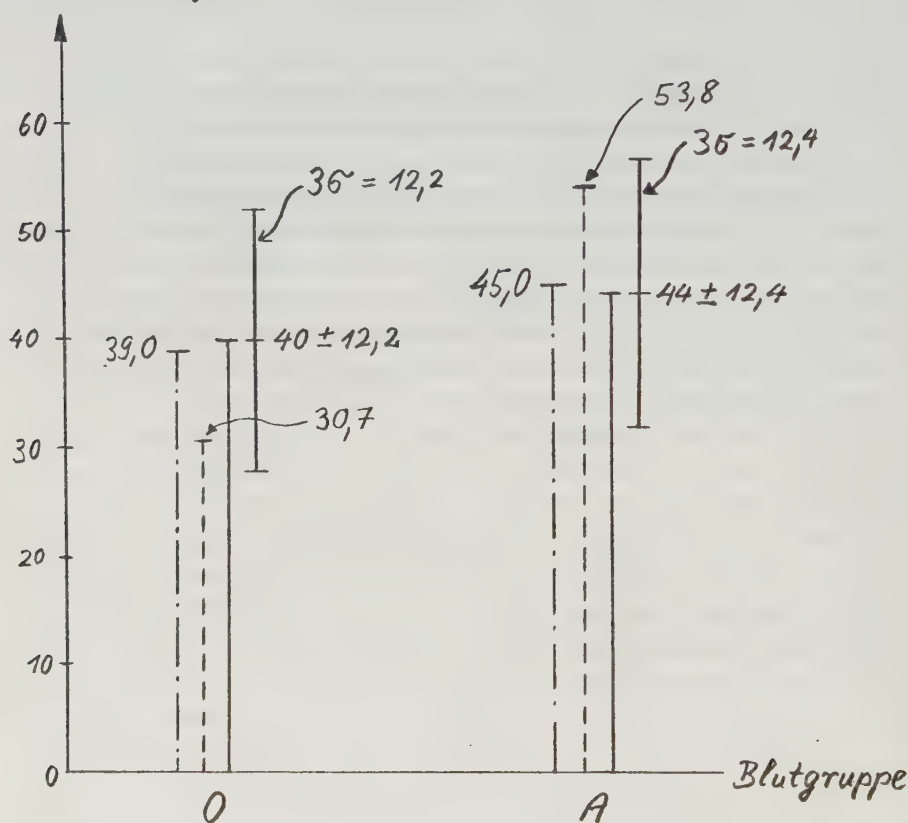


Abb. 5

Häufigkeit der Blutgruppen O und A bei Patienten mit solitären neoplastischen Dickdarmpolypen, verglichen mit der durchschnittlichen Häufigkeit bei Mitteleuropäern und wahllos herausgegriffenen Patienten der Klinik.

Zeichenerklärung:

Gestrichelt : Blutgruppenhäufigkeit bei 143 Patienten mit solitären neoplastischen Dickdarmpolypen.

Durchgehend : Blutgruppenhäufigkeit im Durchschnitt in Mitteleuropa.

Strichpunkt : Blutgruppenhäufigkeit bei 350 wahllos herausgegriffenen Patienten der Klinik.

3σ : Signifikanzbereich, bezogen auf eine Gesamtheit von 143 Patienten.

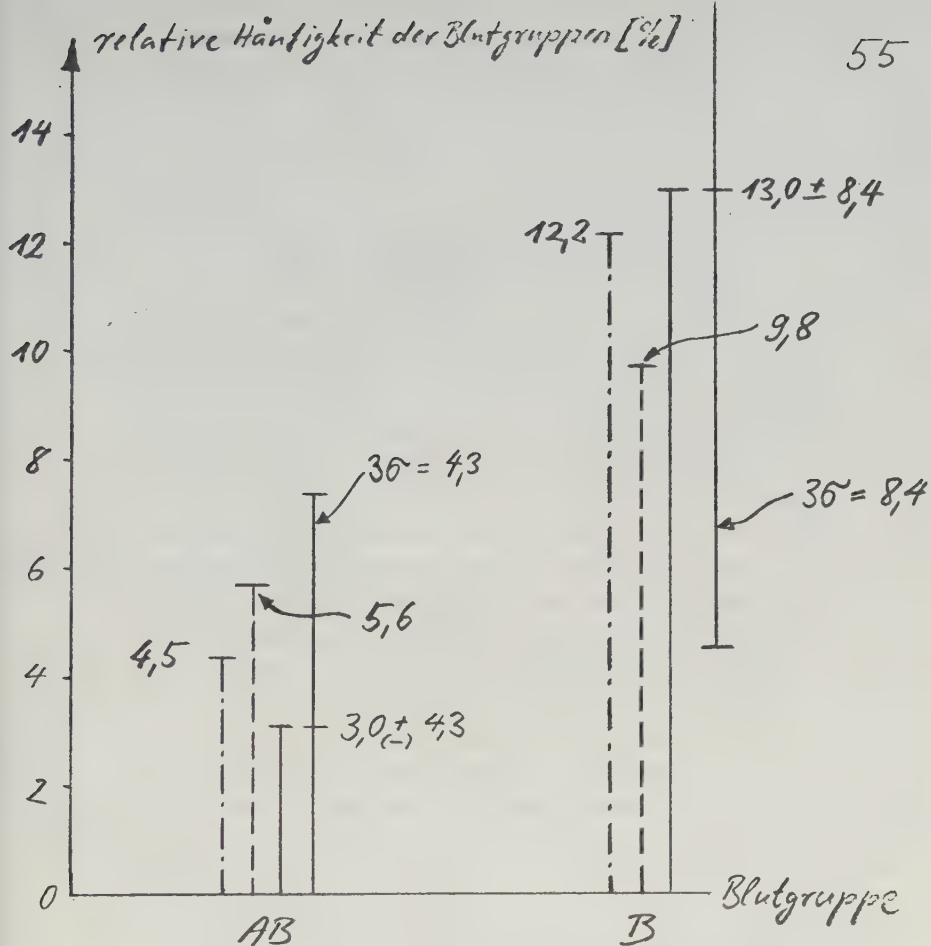


Abb. 6

Häufigkeit der Blutgruppen AB und B bei Patienten mit solitären neoplastischen Dickdarmpolypen, verglichen mit der durchschnittlichen Häufigkeit bei Mitteleuropäern und wahllos herausgegriffenen Patienten der Klinik.

Zeichenerklärung:

Gestrichelt : Blutgruppennhäufigkeit bei 143 Patienten mit solitären neoplastischen Dickdarmpolypen.

Durchgehend : Blutgruppennhäufigkeit im Durchschnitt in Mitteleuropa.

Strichpunktiert : Blutgruppennhäufigkeit bei 350 wahllos herausgegriffenen Patienten der Klinik.

36 : Signifikanzbereich, bezogen auf eine Gesamtheit von 143 Patienten.

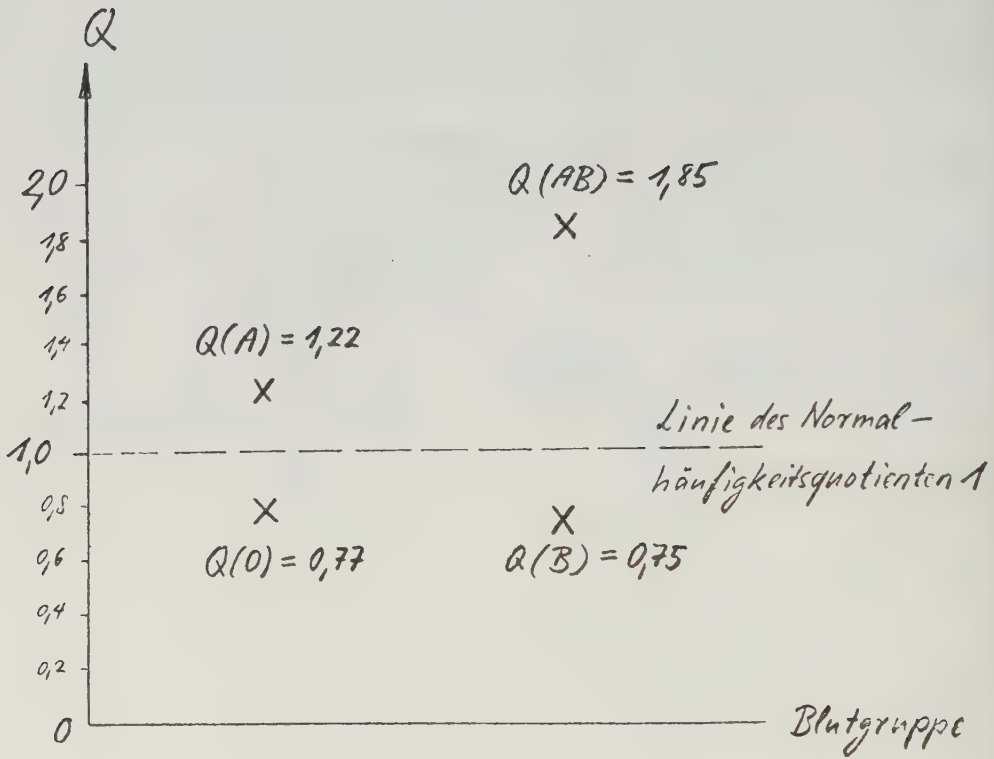


Abb. 7

Blutgruppenhäufigkeiten bei Patienten mit solitären neoplastischen Dickdarmpolypen, normiert auf die Durchschnittshäufigkeiten der jeweiligen Blutgruppen.

$$Q = \frac{\text{Blutgruppenhäufigkeit bei Patienten mit neoplastischen Polypen}}{\text{Durchschnittshäufigkeit der jeweiligen Blutgruppe}}$$

Vererbung der diffusen neoplastischen Polyposis coli.

Zum Schluß dieses Kapitels soll noch kurz auf die Vererbung der neoplastischen Polyposis coli eingegangen werden.

Die Polyposis coli wird in der Regel autosomal dominant vererbt. Eine spontan auftretende Mutation ist demgegenüber selten. Nach Angaben von McKUSICK (20) entfällt auf etwa 8000 Geburten die Geburt eines Kindes mit einer späteren Polyposis coli. Da das Leiden genetisch autosomal dominant fixiert ist, somit in aller Regel nur eines der beiden homologen Gene die Krankheitsanlage trägt, ist die Gesamthäufigkeit des Polyposisgens etwa 1 auf 16 000 homologe intakte Gene. Da weiters nach McKUSICK die durchschnittliche Reproduktivität der Polyposiskranken rund 0,8 (Kinder pro Polyposisträger) ist, so folgt, daß zur Konstanthaltung der Polyposishäufigkeit 20 % der Polyposisgene nicht vererbt werden, sondern durch Spontanmutationen entstehen müssen. Wenn pro Generation ein Polyposisgen auf 16 000 homologe intakte Gene entfällt, so ist die Spontanmutationsrate mithin ein krankes Gen pro 80 000 intakte homologe Gene und pro Generation. Damit wird unter 40 000 Menschen einer Generation ein Polyposis-Kranker sein, dessen Leiden auf eine spontane Genmutation zurückzuführen ist. Seine Familienanamnese wird leer sein. Das gilt aber, wie oben auseinandergesetzt, nur für jeden fünften Patienten. Bei vier von fünf Patienten muß demgegenüber eine Vererbung nachzuweisen sein.

Da also eine spontan auftretende neoplastische Polyposis des Dickdarms meist ausgeschlossen werden kann, ist es für den Arzt besonders wichtig, daß er sich mit einer leeren Familienanamnese keinesfalls vorschnell zufrieden gibt. VEALE betont in diesem Zusammenhang ausdrücklich, daß die Diagnose " spontan aufgetretene Polyposis coli " möglichst nicht gemacht werden sollte, da diese diagnostische Hintertüre den Arzt nur aus seiner Wachsamkeit entläßt (34). Statt dessen sollte man auf einer konsequenten Untersuchung der Familie des Patienten insistieren.

Ein zukunftsweisender Ansatzpunkt zur genetischen Überwachung von Familien mit Polyposis coli wurde von VEALE gefunden (35).

Er zeigte in seiner Arbeit, daß wahrscheinlich das die Polyposis determinierende Gen und das die M N - Blutgruppenantigene bestimmende Allelenpaar auf demselben Chromosomenpaar liegen.

(Die M N - Blutgruppe wird bestimmt durch zwei allele Gene Lm und Ln, deren gleiches oder gemischtes Auftreten genotypisch zur Lm Lm , Ln Ln , oder Lm Ln - Kombination und phänotypisch entsprechend zu den durch die Antigene M , N , oder M und N charakterisierten Blutgruppen führt. Diese Antigene sind beim Menschen nur schwach immunogen; natürlich auftretendes Anti-M ist selten, noch seltener ist natürlich auftretendes Anti-N. Deshalb werden die Antigene M und N durch spezifische Antikörper identifiziert, deren Bildung im Kaninchen provoziert wird(26,36).)

Diese Tatsache der chromosomalen Kopplung von Polyposis und M N - Antigenen könnte außerordentliche praktische Bedeutung erlangen. Man könnte für die Nachkommen eines kranken Elternteiles deren individuelles Krankheitsrisiko schon in der Kindheit besser abschätzen. Obwohl selbstverständlich auf Grund des Chromosomenbeitrages von seiten des gesunden Elternteils und eventuell auf Grund eines crossing-over während der Meiose der Keimzellen des kranken Partners die M N - Blutgruppe des Kindes nicht immer einen unbedingt sicheren Aufschluß über die Vererbung des Leidens geben kann, so lassen sich doch immerhin mehr oder weniger wahrscheinliche Verknüpfungen zwischen ererbter Erkrankung und M N - Blutgruppe erkennen.

Wenn zum Beispiel der erkrankte Elternteil die Gruppe M N (Genotyp LmLn) besitzt, ist es unwahrscheinlich, daß ein Kind der Gruppe N (Genotyp LnLn) das mit dem Gen Lm des kranken Elternteils gekoppelte autosomal dominante Polyposisgen erhalten hat.

Diese Überlegungen sind deshalb von großer Bedeutung, weil die familiäre Polyposis in der Kindheit noch nicht auftritt; erst ab etwa dem zehnten Lebensjahr werden die Polypen klinisch diagnostizierbar (22). Die familiäre Polyposis coli ist mithin keine congenitale Erkrankung. Wird die Polyposis erst im mittleren Lebensalter auf Grund ihrer klinischen Manifestation diagnostiziert, kann eine Heilung des Leidens unter Umständen nicht mehr möglich sein: Es kann sich mittlerweile schon ein metastasiertes Dickdarmkarzinom entwickelt haben.

Kapitel III

Zwei ungewöhnliche Krankheitsbilder: Ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom und ein Turcot - Syndrom.

Ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom

Das Peutz - Jeghers - Syndrom ist ein autosomal dominantes Erbleiden. Es besteht im typischen Fall in einer Polyposis des Dünndarmes, verbunden mit fleckförmigen Melaninpigmentierungen im Bereich der Mundschleimhaut, der Lippen und auch der Finger. Die Dünndarmpolypen sind Hamartome. Sie enthalten normale Gewebsbestandteile der Dünndarmschleimhaut in einem abnormalen Verteilungsmuster. Nicht selten finden sich Polypen auch in Magen und Dickdarm. Die Dickdarmpolypen des typischen Peutz - Jeghers - Syndroms sind ebenfalls Hamartome (22,11,30): Das histologische Bild zeigt eine baumartig verästelte muscularis mucosae. Die sich verzweigenden Bänder ihrer glatten Muskulatur reichen bis in die Peripherie der Polypen und werden durch regelrechte laminae propriae et epitheliales bedeckt. Zeichen von zellulärer Atypie und verstärkter mitotischer Aktivität wie bei neoplastischen Polypen fehlen. Der Peutz - Jeghers - Polyp ist kein Adenom und in der Regel keine Präkanzerose. Daraus ergibt sich, daß die Indikation für einen chirurgischen Eingriff nicht durch das Malignitätspotential, sondern vielmehr durch die Symptomatik der Erkrankung bestimmt wird (30): Intussuszeption im Dünndarm und Blutungen sind die häufigste Manifestation der Krankheit.

Einen ganz atypischen Fall eines Peutz - Jeghers - Syndroms jedoch bot eine junge Frau aus dem Kreise der Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik München (Patientin I.S. , Krankengeschichte Nr. 3C/ 2529 /66) :

Sie besaß die typischen Peutz - Jeghers - Pigmentierungen im Bereich des Mundes, litt jedoch an einer diffusen neoplastischen Polyposis des Dickdarmes!

Die Patientin war bis zum Alter von 22 Jahren beschwerdefrei. In diesem Alter stellten sich nach der Geburt ihres ersten Kindes Darmblutungen (mit dunklem Blut) und Schmerzen bei der Defäkation ein. Die Röntgendiagnostik ergab eine hochgradige diffuse Polyposis des gesamten Dickdarmes. Im Dünndarm zeigten sich nur vereinzelt Polypen hinter der Ileocecalklappe. Der Magen war frei von Polypen.

Als Therapie wurde eine totale Colektomie durchgeführt. Intra operationem wurde im Bereich des Sigma ein Tumor festgestellt, der mitsamt einigen verdächtigen Lymphknoten des Mesosigma eingehend histologisch untersucht wurde. Die Diagnose lautete: Im Sigma papillär gebautes Adenocarcinom mit bis zu haselnußgroßen Lymphknotenmetastasen. Im übrigen wurde histologisch eine Polyposis adenomatosa des Dickdarmes mit multiplen, bis zu kirschgroßen, gestielten Polypen festgestellt.

Die Patientin überstand den Eingriff sehr gut. Die Operation sollte sich leider nur als palliativ erweisen. An den Folgen des metastasierten Dickdarmkarzinoms starb sie fünf Jahre später.

Vom Phänotyp her bot also die Patientin ein völlig atypisches Peutz-Jeghers - Syndrom: Eine Kombination einer fleckförmigen perioralen Pigmentierung mit einer diffusen neoplastischen Polyposis des Dickdarmes.

Auf Grund der Erkrankung der Patientin wurde auch deren 46 Jahre alter Vater untersucht, der seit langem an häufigem Stuhldrang und Schmerzen bei der Defäkation gelitten hatte(Patient S.S. , Krankengeschichte Nr. 3C/ 1528 /67):

Die Untersuchung ergab eine generalisierte Polyposis des Colon und Rektums und der aboralen 10 cm des terminalen Ileums. Bei der Familienanamnese stellte sich auch heraus, daß dem Großvater, der im Alter von 61 Jahren gestorben war, wegen eines Darmkrebses ein anus praeter angelegt worden war. Auf Grund der hier eindeutig vorliegenden familiären Polyposis coli entschloß man sich beim Vater der Patientin zu einer totalen Colectomie und Rektumamputation. Die histologische Untersuchung des exstirpierten Darmes ergab eine Polyposis des Colon ohne Anhalt für eine karzinomätöse Veränderung, und dies trotz des relativ hohen Alters des Patienten! Die Operation war folglich noch prophylaktischer Natur gewesen. In Anbetracht der Heilung des Patienten von seiner Dickdarmerkrankung ist es um so tragischer, daß er sechs Tage post operationem auf Grund massiver Magenblutungen infolge multipler hämorrhagischer Erosionen der Magenschleimhaut verstarb.

Insgesamt stellt sich also der eigenartige Fall dar, daß im autosomal dominanten Erbgang einer familiären Polyposis coli plötzlich ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom auftaucht. Das typische Peutz - Jeghers - Syndrom ist ebenfalls autosomal dominant erblich. Es scheint also durchaus möglich zu sein, daß spontane intermediäre Erbgänge zwischen beiden Erkrankungen auftauchen. Ein genetisch fixierter Zusammenhang der familiären Polyposis coli und des Peutz - Jeghers - Syndroms ist auf Grund der Erfahrung mit obiger Familie durchaus denkbar.

Für den Kliniker kann die Krankengeschichte dieser Familie als Hinweis dienen, die typischen perioralen Peutz - Jeghers - Pigmentierungen im Verein mit Darmblutungen oder obstruktiven Darmbeschwerden niemals ohne weiteres einem klassischen Peutz - Jeghers - Syndrom zuzuordnen, dessen Malignitätspotential bekanntlich vernachlässigbar gering ist. Es kann sich in einem solchen Falle durchaus eine neoplastische Polyposis coli hinter der Fassade eines Peutz - Jeghers - Syndroms verbergen.

Ein Turcot - Syndrom

TURCOT, DESPRES und St.PIERRE haben im Jahre 1959 in Kanada ein Syndrom beschrieben, das aus einer Kombination einer diffusen neoplastischen Polyposis des Dickdarmes mit einem Tumor des Zentralnervensystems besteht (33):

Ein Bruder und eine Schwester waren von dieser Erkrankung betroffen. Beide hatten eine Polyposis coli, der eine Geschwisterteil hatte zudem ein Medulloblastom des Rückenmarks, der andere ein Glioblastom des Frontalhirnlappens. Die Eltern dieser Kinder waren verwandt im dritten Verwandtschaftsgrad.

McKUSICK vermutete 1962 hinter dieser familiär aufgetretenen Erkrankung nicht nur ein genetisch fixiertes Leiden, sondern schloß sogar auf Grund der verwandtschaftlichen Beziehungen der Eltern auf einen autosomal rezessiven Erbgang(20). Immerhin sollte seiner Ansicht nach das Syndrom, falls es überhaupt als solches anzusprechen sein sollte, extrem selten sein.

Im Jahre 1970 wurde dieses Syndrom in einer Veröffentlichung von PARKS et al. noch einmal zur Diskussion gestellt, ohne daß man jedoch einen ähnlichen Erkrankungsfall im eigenen Krankengut aufweisen konnte (25).

Im Kreise der Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik München fand sich nun eine Patientin (Patientin H.K. , Krankengeschichte Nr. 3C/ 301 /67) , deren Leiden eindeutig als Turcot-Syndrom zu klassifizieren ist!

Die Krankengeschichte des Mädchens soll deshalb eingehender beschrieben werden:

Die Patientin war am 11.8.47 geboren worden. An Kinderkrankheiten konnte sie sich nicht erinnern. Bis zum Alter von 19 Jahren war sie angeblich völlig gesund gewesen. Im November 1966 litt sie erstmals an Übelkeit und mußte häufig erbrechen. Gleichzeitig stellten sich starke Kopfschmerzen ein, die sie zur Bettruhe zwangen. Daneben litt sie an starken Schmerzen im rechten Oberbauch, die sich nach den Mahlzeiten kurzzeitig besserten. Allerdings mußte die Patientin auf Grund ihrer starken Übelkeit meist die Mahlzeiten nach einiger Zeit wieder erbrechen. Dem Erbrochenen war dunkles Blut beigemischt.

Die Magerbreipassage ergab zunächst ein Ulcus duodeni, das in der Medizinischen Poliklinik der Universität konservativ behandelt wurde. Um den Zeitpunkt der Einweisung in die Poliklinik herum zeigten sich erstmals schwarze Stühle.

Bei der klinischen Durchuntersuchung der Patientin ergaben sich insbesondere eine starke Druckempfindlichkeit im Bereich des ersten Trigeminusastes, eine Anisokorie, ein Strabismus und ein Horner-Syndrom des linken Auges. Auf Grund des Untersuchungsbefundes und der Symptomatik wurde nun die Patientin mit Verdacht auf einen Hirntumor der Neurochirurgie überwiesen: Dort wurden zusätzlich Papillenödeme beiderseits und ein erhöhter Liquordruck mit Pleozytose des Liquors festgestellt. Carotisangiographie und Elektroencephalogramm lieferten die Diagnose eines fronto-temporo-parietalen Hirntumors, der vermutlich von den Stammganglien ausgegangen war. Die Operation bestand in einer Frontallappenresektion links mit subtotaler Entfernung des in den linken Seitenventrikel und die Stammganglien eingewachsenen Tumors. Die Histologie des Tumors ergab ein Astrozytom Grad III. Die Wundheilung erfolgte ohne Komplikation.

Nach einem Aufenthalt in der Neurochirurgischen Universitätsklinik vom 24.12.66 bis zum 26.1.67 wurde die Patientin zur Nachbehandlung der I. Medizinischen Universitätsklinik überwiesen; Wie nicht zu vermeiden, hatte sich eine Hemiparese rechts eingestellt. Augenmuskellähmungen und Papillenödeme waren jedoch verschwunden. In der Medizinischen Klinik fielen den Ärzten jetzt stark einsetzende Blutungen aus dem Magen-Darm-Kanal auf. Eine Rektoskopie ergab daraufhin die Diagnose einer Polyposis des Rektums. Stuhlbrand und zahllose Entleerungen mit schweren Blutungen aus dem Rektum erforderten eine Verlegung der Patientin in die Chirurgische Universitätsklinik. Wegen der infausten Prognose der Patientin wurden nur blutende Rektumpolypen abgetragen, soweit sie transanal erreichbar waren. Insgesamt wurden elf " villomatöse " Polypen abgetragen, die alle mehr oder weniger gestielt und bis zu " kleinmandarinengroß " waren. Die Histologie ergab " Rektumadenome mit Epithelwucherungen und ausgeprägt entzündlichen Veränderungen. Maligne Entartung nicht mit völliger Sicherheit auszuschließen ".

Die Patientin wurde nach einem Tag in der Chirurgischen Klinik wieder in die I. Medizinische Klinik zurückverlegt und von dort am 13.2.67 dem Krankenhaus Pasing überwiesen. Dort starb sie am 15.3.67 : Die Blutstühle waren nicht mehr zu beherrschen gewesen. Nach Verweigerung der Nahrungsaufnahme und durch die zahllosen Durchfälle hatten sich darüber hinaus schwerste Elektrolytstörungen eingestellt.

Die Obduktion am Krankenhaus Pasing ergab:

1. Übergreifen des nekrotisierenden tumorösen Prozesses von der linken zur rechten Großhirnhemisphäre mit Einbruch in die Ventrikel und Stammganglien.

2. Vom Rektum bis zum Coecum multiple haselnuß- bis mandarinen-
große gestielte Schleimhautpolypen.
3. Eitrige Peritonitis, gedeutet als Folge einer Durchwanderungs-
peritonitis, da Perforationsstellen des Darmes nicht nachzuweisen
waren.

Die Patientin war die älteste von fünf Geschwistern gewesen.
Ihrer Aussage nach waren sowohl die Eltern als auch ihre übrigen
Geschwister gesund.

Es gestaltete sich leider außerordentlich schwierig, der Frage
einer Vererbung der Krankheit der Patientin nachzugehen: Zunächst
ignorierte die Mutter der Patientin meine briefliche Bitte, mit
mir über den Gesundheitszustand ihrer übrigen Kinder zu sprechen.
Ich mußte zu ihr reisen und konnte sie im Rahmen eines überraschen-
den Besuchs dazu bewegen, mir einen Krankheitsstammbaum ihrer
Familie anzugeben. (Siehe dazu den Stammbaum auf Seite 68 .)
Darin fällt auf, daß die Großmutter an " Unterleibskrebs " gestorben
ist. Ebenso ist auffällig, daß die zweitälteste Tochter, die jetzt
23 Jahre alt ist, seit zwei Jahren an nicht abgeklärten " Unter-
leibsbeschwerden " und auch an Kopfschmerzen leidet. Die junge
Frau ließ sich jedoch bis heute nicht eingehend klinisch unter-
suchen. Trotz meiner eindringlichen Warnungen erklärte die Mutter
sich nicht bereit, sich und die drei übrigen beschwerdefreien
Kinder untersuchen zu lassen. Die älteste Tochter mit den unklaren
Unterbauchbeschwerden und den Kopfschmerzen, die in der unmittel-
baren Nachbarschaft ihrer Mutter lebt, habe ich noch einmal schrift-
lich gebeten, sich an der Chirurgischen Universitätsklinik unter-
suchen zu lassen. Leider hat auch sie meinen Vorschlag ignoriert.

Die genetische Überprüfung der obigen Familie ist um so schwieriger, als die Patientin mit dem Turcot - Syndrom und ihre übrigen vier Geschwister von drei verschiedenen Vätern stammen, über die die Mutter keine Angaben mehr machen kann, weil sie seit vielen Jahren keinen Kontakt mehr mit ihnen gehabt hat. Insgesamt scheinen die Angaben der Mutter wenig vertrauenswürdig zu sein. Sie selbst hat angeblich auch ihren Vater nicht gekannt.

Eine letzte besondere Schwierigkeit in der Untersuchung des Erbganges des Turcot - Syndromes besteht darin, daß es sich vermutlich um ein rezessives Erbkleiden handelt. Rezessive Erbkleiden tauchen mit dem rezessiven Gen unter und kommen bei der zufälligen Kopplung zweier derartiger Gene bekanntlich unvermutet im Phänotyp wieder zum Vorschein.

Sollte jedoch der Erbgang in der vorliegenden Familie von der Großmutter mit " Unterleibskrets " bis zu unserer Patientin mit dem Turcot - Syndrom und deren Schwester mit den unklaren Unterbauchbeschwerden und Kopfschmerzen dominant sein, dann müßte die Mutter eine " forme fruste " der Polyposis aufweisen! Um so bedauerlicher ist es, daß sie eine Rektosigmoidoskopie ablehnt.

Der Krankheitsstammbaum der Familie Schmidt: In der dritten Generation findet sich ein Turcot - Syndrom. (Patientin Henriette Kellner, Krankengeschichte Nr. 30/ 301 /67)

Großmutter im Alter von 58 Jahren an " Unterleibskrebs " gestorben.

Der Großvater ist der Mutter nicht bekannt

Vater wurde im Alter von 49 Jahren letztmals von der Mutter gesehen. Bis dahin hatte er keine Darmerkrankung.

Vater wurde im Alter von 29 Jahren letztmals von der Mutter gesehen. Bis dahin hatte er keine Darmerkrankung.

Vater wurde im Alter von 40 Jahren letztmals von der Mutter gesehen. Bis dahin hatte er keine Darmerkrankung.

Mutter jetzt 50 Jahre alt. Sie hat keine Darmschwerden.

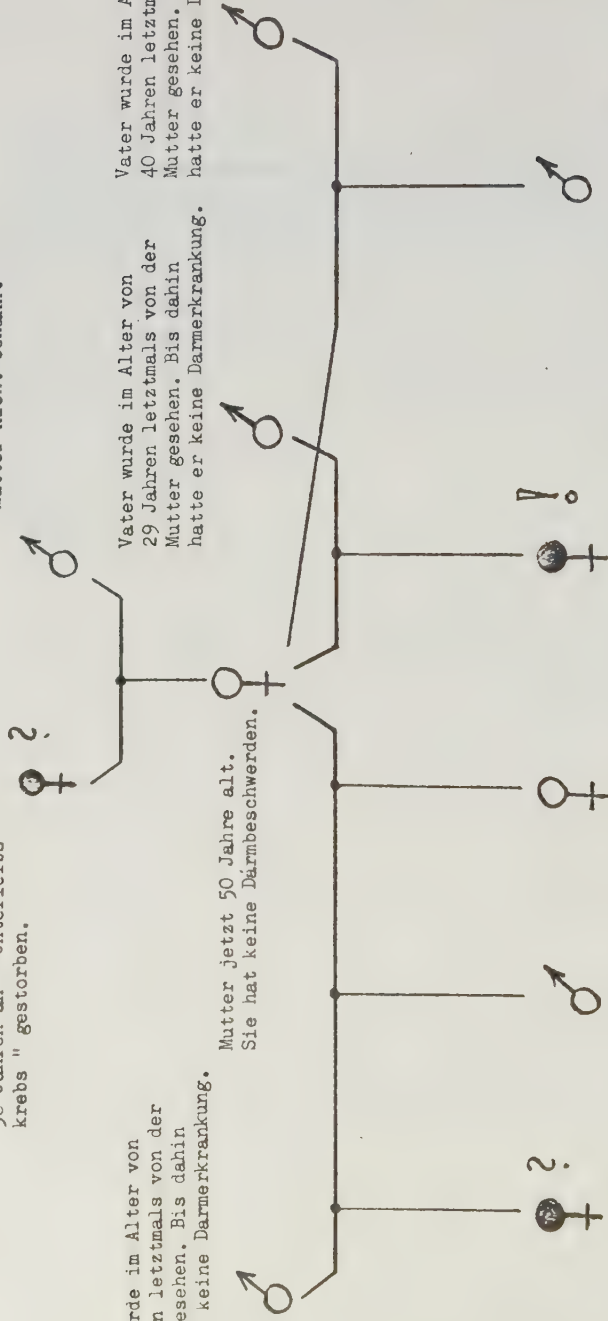
Tochter ist jetzt 23 Jahre alt. Sie hat seit zwei Jahren nicht abgeklärte Unterleibsschmerzen und Kopfschmerzen.

Tochter ist jetzt 18 Jahre alt. Sie hat keine Darmschwerden.

Sohn ist jetzt 12 Jahre alt. Er hat keine Darmschwerden.

Sohn ist jetzt 20 Jahre alt. Er hat keine Darmschwerden.

Patientin mit Turcot - Syndrom ! Sie ist im Alter von 19 Jahren gestorben.



Zusammenfassung.

1. Das Malignitätspotential der neoplastischen Dickdarmpolypen.

Die neoplastischen Polypen des Dickdarmes sind sichere Präkanzerosen. Ihre Entwicklungsdauer von 3 mm Größe bis zur malignen Entartung beträgt im Mittel 25 Jahre. Die mittlere Existenzdauer der maligne entarteten Polypen bis zum Übergang in das Dickdarmkarzinom beträgt 2 Jahre. Die neoplastischen Polypen des Dickdarmes sind die Hauptquelle der Dickdarmkarzinome.

2. Die Erbllichkeit der Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen.

Die Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen weist höchstwahrscheinlich eine Prädisposition der Blutgruppen mit dem Erythrozytenantigen A auf. Daraus folgt eine erbliche Diathese für die Erkrankung an solitären neoplastischen Dickdarmpolypen.

3. Ein atypisches Peutz - Jeghers - Syndrom und ein Turcot - Syndrom.

Die Kasuistik und Problematik eines atypischen Peutz - Jeghers - Syndroms wird geschildert: Es handelt sich dabei um die Kombination einer neoplastischen Polyposis coli mit fleckförmigen Peutz - Jeghers - Pigmentationen im Bereich des Mundes.

Zum zweiten wird ein Turcot - Syndrom beschrieben: Hier handelt es sich um die Kombination einer neoplastischen Polyposis coli mit einem Hirntumor.

Literatur

- (1) Anderson W.A.D., Scotti T.M. :
Synopsis of Pathology
St. Louis: C.V. Mosby 1972

- (2) Behringer G.E. :
Polypoid Lesions of the Colon. Which should be removed?
Surg.Clinics of N.America 54 : 699 , 1974

- (3) Bussey H.J.R., Morson B.C., McColl I. :
Polyps and Polyposis
in:Diseases of the Colon, Rectum and Anus
Tutorials in Postgraduate Medicine, Vol. I
London: Heinemann 1970

- (4) Castleman B., Krickstein H.J. :
Do adenomatous polyps of the colon become malignant?
N.Engl. J.Med. 267 : 469 , 1962

- (5) Clarke C.A., Price Evans D.A., McConnell R.B., Sheppard P.M. :
Secretion of blood group antigens and peptic ulcer
Br. Med.J. 1 : 603 , 1959

- (6) Dahr R. :
 Bluttransfusion
 in: Lehrbuch der Inneren Medizin
 Herausgeber: Gross R., Schölmerich P.
 3. Aufl. , Stuttgart-New York: Schattauer 1973
- (7) Evans J.T., Imahori S., Liu K. :
 Villous Adenoma of the Colon and Rectum
 J. Surg.Oncology 22 : 117 , 1972
- (8) Evans J.T., Imahori S., Liu K. :
 Villous Adenoma of the Colon and Rectum in Older Patients
 Geriatrics 4 : 60 , 1972
- (9) Foerster J., Wintrobe M.M. :
 Blood groups and blood transfusion
 in:Harrison's Principles of Internal Medicine
 7th ed. , New York: McGraw-Hill 1974
- (10) Frei III E., Bodey G.P. :
 Principles of Neoplasia
 in:Harrison's Principles of Internal Medicine
 7th ed. , New York: McGraw-Hill 1974
- (11) Fuchs K., Zühlke V., Becker H.D., Heuer U. :
 Zum Krankheitsbild der Kolon- und Rektumpolypsis
 Leber Magen Darm 3 : 213 , 1973
- (12) Gilbertsen V.A., Knatterud G.L., Lober P.H., Wangenstein O.M. :
 Invasive carcinoma of the large intestine :
 A preventable disease?
 Surgery 57 : 363 , 1965

- (13) Grinnel R.S., Lane N. :
Benign and malignant adenomatous polyps and papillary
adenomas of the colon and rectum. An analysis of 1856
tumors in 1335 patients.
Int.Abstr.Surg. 106 : 519 , 1958
- (14) Hoffmann K., Überfuhr P. :
Das Dickdarmkarzinom
Dissertation von P. Überfuhr (in Vorbereitung 1977)
- (15) Hoskins L.C., Loux H.A., Britten A., Zamcheck N. :
Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious
anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated
with pernicious anemia
N.Engl.J.Med. 273 : 633 , 1965
- (16) Knoernschild H.E. :
Growth Rate and Malignant Potential of Colonic Polyps:
Early Results
Surg.Forum 14 : 137 , 1963
- (17) Krupp M.A., Chatton M.J., Carbone J.V., Brandborg L.L.,
Hamilton G.B., Silverman S., Wilson J.L. :
Current Diagnosis and Treatment
Los Altos: Lange 1973
- (18) Liechty R.D. :
The large intestine
in Synopsis of Surgery
St. Louis: C.V. Mosby 1972

- (19) McKusick V.A. :
Genetics and Human Disease
in: Harrison's Principles of Internal Medicine
7th ed. , New York: McGraw-Hill 1974
- (20) McKusick V.A. :
Genetic factors in intestinal polyposis
J. Am. Med. Ass. 182 : 271 , 1962
- (21) Mendeloff A.I., LaMont I.T., Isselbacher K.I. :
Diseases of the Colon and Rectum
in: Harrison's Principles of Internal Medicine
7th ed. , New York: McGraw-Hill 1974
- (22) Morson B.C., Bussey H.J.R. :
Predisposing Causes of Intestinal Cancer
in: Current Problems in Surgery
Chicago: Year Book Medical Publishers 1970
- (23) Osborne R.H., De George F.V. :
ABO blood groups in neoplastic disease of ovary
Am. J. Hum. Genet. 15 : 380 , 1963
- (24) Osborne R.H., De George F.V. :
ABO blood groups in parotid and submaxillary gland tumors
Am. J. Hum. Genet. 14 : 199 , 1962

- (25) Parks T.G., Bussey H.J.R., Lockhart-Mummery H.E. :
 Familial Polyposis coli associated with extracolonic
 abnormalities
 Gut 11 : 323 , 1970
- (26) Race R.R., Sanger R. :
 Blood Groups in Man
 6th ed. , Oxford: Blackwell 1975
- (27) Reifferscheid M. :
 Darmchirurgie
 Stuttgart: Thieme 1962
- (28) Reifferscheid M. :
 Die Rolle der Colon - Rektum - Adenome als Krebsvorstufe
 Ergebn.Chir.Orthop. 50 : 83 , 1967
- (29) Silen W. :
 Peptic Ulcer in:Harrisons Principles of Internal Medicine
 7th ed. , New York: McGraw-Hill 1974
- (30) Soper R.T. :
 The small intestine
 in:Synopsis of Surgery
 St. Louis: C.V. Mosby 1972

- (31) Spratt J.S., Ackermann L.V., Moyer C.A. :
Relationship of Polyps of the Colon to Colonic Cancer
Ann.Surg. 148 : 682 , 1958
- (32) Stelzner F. :
Sogenannte Vorstadien bösartiger Erkrankungen an
Kolon und Rektum
Diagnostik 4 : 193 , 1971
- (33) Turcot J., Despres M.P., St.Pierre F. :
Malignant Tumors of Central Nervous System Associated
with Familial Polyposis of Colon
Dis.Colon Rectum 2 : 465 , 1959
- (34) Veale A.M.O. :
Clinical and genetic problems in familial intestinal polyposis
Gut 1 : 285 , 1960
- (35) Veale A.M.O. :
Possible autosomal linkage in man
Nature 182 : 409 , 1958
- (36) Wintrobe M.M., Lee G.R., Boggs D.R., Bithell T.C.,
Athens J.W., Foerster J. :
Clinical Hematology
7th ed. , Philadelphia: Lea and Febiger 1975

Lebenslauf

Alexander Krebs, geboren am 2. Mai 1942 in München als Sohn des Physikers Erhard Krebs. 1943 nach Verlust der Münchner Wohnung durch Ausbombung Evakuierung nach Augsburg. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Augsburg 1952 Übertritt in das Staatliche Realgymnasium Augsburg. Dort Abitur im Sommer 1961. Im November 1961 Beginn des Physikstudiums an der Universität München. Nach viersemestrigem Physikstudium im November 1963 Vorprüfung für Diplomphysiker an der Universität München. Von März 1966 bis Mai 1968 Diplomarbeit am Institut für medizinische Optik der Sektion Experimentalphysik der Universität München unter wissenschaftlicher Anleitung von Prof. Dr.phil. Dr.med. Herbert Schober. Anschließend im August Diplomhauptprüfung für Physik an der Universität München. Ab Oktober 1968 wissenschaftlicher Sachbearbeiter im Hauptbereich Forschung und Entwicklung der Firma Osram G.m.b.H. München. Vom Februar 1969 bis November 1970 Doktorarbeit in physikalischer Chemie unter der wissenschaftlichen Anleitung von Prof. Dr.phil. Dres.h.c. Georg-Maria Schwab, Vorstand des Physikalisch - Chemischen Instituts der Universität München. Von Januar 1971 bis Juli 1971 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Philips - Zentrallaboratorium Aachen. Ab Oktober 1971 Studium der Medizin an der Universität München. Staatsexamen in Medizin im September 1976. Im Mai 1975 Beginn der vorliegenden Dissertation in Medizin.

